

Aus dem Institut für Hygiene der Universität Düsseldorf
und dem Medizinischen Institut für Lufthygiene und
Silikoseforschung an der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. Hans-Werner Schlipköter

Abteilung für Experimentelle Pathologie

Leiter: Professor Dr. med. Werner Hilscher

Die "Keimbahn" unter besonderer Berücksichtigung der
Verhältnisse beim Menschen und bei der Ratte

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Wilhelm Roth

1982

Aus dem Institut für Hygiene der Universität Düsseldorf
und dem Medizinischen Institut für Lufthygiene und
Silikoseforschung an der Universität Düsseldorf

Direktor: Professor Dr. med. Hans-Werner Schlipköter

Abteilung für Experimentelle Pathologie

Leiter: Professor Dr. med. Werner Hilscher

Die "Keimbahn" unter besonderer Berücksichtigung der
Verhältnisse beim Menschen und bei der Ratte

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf
vorgelegt von

Wilhelm Roth

1982



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

Der Dekan
der Medizinischen Fakultät
der Universität Düsseldorf

gez.: Prof. Dr. med.
G. Arnold

Referent
gez.: Prof. Dr. med.
W. Hilscher

Koreferent
gez.: Prof. Dr. med.
N. Hofmann

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
I. Einleitung	1
II. Die Keimbahn	3
1. Der progametogene Abschnitt der Keimbahn	3
2. Die prägonadale Etappe der Keimbahn	11
3. Oogenese und Präspmatogenese	13
4. Follikulogenese	19
5. Spermatogenese	31
5.1. Frühe Spermatogenese	31
5.2. Spermatogenese des Erwachsenen (bzw. der adulten Ratte)	37
Figuren	
Fotos und Legenden	
Literaturverzeichnis	
Lebenslauf	

I. EINLEITUNG

=====

In einer übersichtlichen Grafik (Abb. 1) hat Neumann (1977) in seinem Artikel "Hormonelle Regulation der Sexualdifferenzierung bei Säugetieren" die zeitlich aufeinanderfolgenden Schritte der Sexualdifferenzierung und die verschiedenen Möglichkeiten ihrer Störung bei den Mammalia dargestellt. Danach wird als erstes das genetische oder chromosomale Geschlecht festgelegt, und zwar bereits mit der Vereinigung der beiden Gameten und der Bildung der Cygote (Schritt 1). Entsprechend dem genetischen Geschlecht entstehen aus den zunächst noch undifferenzierten Gonadenanlagen Ovarien oder Testes. Das gonadale Geschlecht ist damit festgelegt (Schritt 2). Wahrscheinlich sind keinerlei hormonale Impulse oder Induktoren für die Differenzierung der Gonadenanlagen in Ovarien erforderlich. Ob die genetische Information für die Differenzierung der Gonadenanlagen in Testes im Y-Chromosom lokalisiert ist oder in einem Autosom, ist noch nicht geklärt (Wolf 1979). Rein theoretisch wäre für die Ausbildung eines Testes nur ein einziger Genlocus erforderlich (Wachtel et al. 1975 a.b.). Dieses Gen könnte die Synthese eines Regulatorproteins induzieren, das dann seinerseits die Differenzierung der somatischen Zellen zu Testiszellen bzw. Testisstrukturen einleitet: Es entstehen die Keimstränge, die Vorläufer der Tubuli seminiferi, welche neben den Geschlechtszellen die Stützzellen, die Vorläufer der Sertolizellen enthalten, die um die Keimstränge gelegenen Wandzellen, welche die Matrix für das spätere boundary tissue und möglicherweise auch für das spätere präpubertal entstehende peritubuläre Leydigzellsystem darstellen sowie die hochdifferenzierten inter-

tubulären "fetalen" Leydigzellkomplexe. Die Geschlechtszellen sollen an dieser "Testikulierung" der Gonadenanlage unbeteiligt sein. Im Anschluß an die Festlegung des gonadalen Geschlechts erfolgt die somatische Geschlechtsdifferenzierung (Schritt 3). Für die Differenzierung in ein typisches weibliches Genitale ist keine hormonale Stimulation erforderlich, für die Differenzierung in ein typisches männliches Genitale sind wenigstens zwei Faktoren erforderlich: (1) Androgene, die für die Ausbildung der männlichen Strukturen des inneren und äußeren Genitales verantwortlich sind, d.h. es entwickeln sich die Wolffschen Gänge zu den Ductus epididymides, deferentes und ejaculatores sowie den Vesiculae seminales, die Pars pelvina (der Zona genitalis) des Sinus urogenitalis zum unteren Abschnitt der Pars prostatica und der Pars membranacea der Harnröhre, zur Prostata und den Glandulae bulbourethrales, die Pars phallica (der Zona genitalis) des Sinus urogenitalis zur Pars spongiosa der Harnröhre, der Phallus zum Corpus cavernosum penis, die Geschlechtss-falten zum Corpus spongiosum penis mit der Glans penis und die Geschlechtswülste zum Scrotum, (2) das "Anti Müllerian Hormone", bei dem es sich wahrscheinlich um ein Peptidhormon mit einem Molekulargewicht von etwa 100.000 handelt und das die Rückbildung der Müllerschen Gänge bewirkt. Im Anschluß an die Festlegung des somatischen Geschlechts erfolgt die psychische Geschlechtsdifferenzierung bzw. die Ausbildung des psychischen Geschlechts (Schritt 4). Auch die Differenzierung des psychischen Geschlechts ist davon abhängig, ob Androgene einwirken oder nicht. Im ersteren Fall wird das psychische Geschlecht männlich, im zweiten weiblich.

II. DIE KEIMBAHN

=====

1. Der progametogene Abschnitt der Keimbahn

Mit der Vereinigung der beiden Gameten und der Bildung der Cygote wird nicht nur das chromosomale bzw. genetische Geschlecht festgelegt. Die Cygote ist auch ein sehr wichtiges Glied in der "Keimbahn" (Abb. 2). Der Begriff Keimbahn wurde im vorigen Jahrhundert geprägt und beruht auf Überlegungen von Nussbaum (1880) und Weismann (1885) sowie auf Beobachtungen von Boveri (1899). In seinem Artikel "Zur Differenzirung des Geschlechts im Thierreich" schreibt Moritz Nussbaum (1880) auf Seite 112 und 113

"Es theilt sich demgemäss das gefurchte Ei in das Zellenmaterial des Individuums und in die Zellen für die Erhaltung der Art. In beiden Theilen geht die Zellenvermehrung continuirlich weiter; nur tritt im Leibe des Individuums die Arbeitstheilung hinzu, während in seinen Geschlechtszellen sich eine einfache additionelle Theilung vollzieht. Die beiden Zellengruppen und ihre Abkömmlinge vermehren sich aber durchaus unabhängig von einander, so dass die Geschlechtszellen an dem Aufbau der Gewebe des Individuums keinen Antheil haben, und aus dem Zellenmaterial des Individuums keine einzige Samen- oder Eizelle hervorgeht. Nach der Abspaltung der Geschlechtszellen sind die Conti des Individuums und der Art völlig getrennt, und wir glauben aus diesem Verhalten die "Constanz" der Art, d.h. die in der Erscheinung des Atavismus gipfelnde Zähigkeit, mit der sich die Eigenthümlichkeit der Vorfahren vererben, begreiflicher zu finden. Denn Samen und Ei stammen nicht von dem Zellenmaterial des elterlichen Organismus ab, sondern haben mit ihm gleichen Ursprung; da sie aber in ihm aufbewahrt werden, so sind sie auch den Bedingungen unterworfen, welche auf den elterlichen Organismus modificirend einwirken, weshalb die Vererbung der "erworbenen" Eigenschaften nicht ausgeschlossen ist."

Damit begründete Nussbaum die Lehre von der "Keimbahn", die besagt, daß das Individuum mit seinen somatischen Zellen den "Behälter" für die Geschlechtszellen darstellt. Starck (1975) formuliert dies so:

"Nach dieser Keimbahnlehre (NUSSBAUM, WEISMANN, BOVERI) wird das spezielle germinative Plasma schon während der ersten Furchungsteilungen auf bestimmte Blastomeren beschränkt, aus denen direkt die Urkeimzellen hervorgehen. So wird das "Keimplasma" in direkter Linie (Keimbahn) von Generation zu Generation weitergegeben. In ihrer letzten Konsequenz führt diese Lehre zu der Vorstellung, daß das Soma gewissermaßen ein Anhang der streng isolierten Generationsfolge der Keimplasmaträger ist".

Hilscher (1979) definiert die Keimbahn als eine in den aufeinanderfolgenden Generationen enthaltene ununterbrochene Zell-Linie, in der die im Zellkern und Zell-Leib enthaltene Erbinformation von Zelle zu Zelle weitergegeben wird. Diese ununterbrochene Zell-Linie wird in Abb. 2 durch die langen Pfeile symbolisiert, die von Cygote zu Cygote (kleine Kreise) reichen. Mit jeder sich bildenden Cygote entsteht (1) ein neuer weiterer Teil der "Keimbahnkette" und (2) das die Keimbahn beherbergende Individuum, der "Keimbahnträger" (schraffierte Ellipse). Die Keimbahn läßt sich untergliedern in einen ersten, progametogenen Abschnitt und einen zweiten, gametogenen Abschnitt, der identisch ist mit der Gametogenese. Die zum progametogenen Abschnitt der Keimbahn gehörenden hintereinandergeschalteten Zellen enthalten zwar die "prospektive Potenz", nach einer oder mehreren Teilungen Geschlechtszellen hervorzubringen, sind aber selbst noch keine Geschlechtszellen, da sich von ihnen auch somatische Zellen abspalten. Die Potenz der Keimbahnzellen, somatische Zellen abzugliedern, nimmt von Zellteilung zu Zellteilung ab, gleichzeitig nimmt die "Determination", Ge-

schlechtszellen zu werden, zu. Als Beispiel für die von Teilung zu Teilung zunehmende Determination der hintereinandergeschalteten Zellen des progametogenen Abschnitts bis zum Auftreten der ersten definitiven Geschlechtszellen wird allgemein die Entwicklung der Cygote des Pferdespulwurms angegeben. Durch 5 Furchungsteilungen entstehen aus einer Cygote insgesamt 32 Zellen, und zwar eine Geschlechtszelle und 31 somatische Zellen (Abb. 3). Boveri (1899) selbst führt hierzu aus:

"Die Differenzierung beginnt typischer Weise bereits auf dem zweizelligen Stadium, zu einer Zeit, wo beide Furchungszellen im Begriff sind, sich abermals zu teilen, wo also aus jedem Kern 2 (Asc. meg. univalens) bandförmige, an den Enden verdickte Chromosomen hervorgegangen und in die karyokinetische Figur eingetreten sind. Während diese Chromosomen in der einen der beiden Zellen, und zwar in der an Größe etwas zurückstehenden, ganz den Charakter der 2 Chromosomen des sich teilenden Eies bewahren und sich in regulärer Weise in je 2 Tochterelemente spalten (Fig. 1-4, P₁), erleiden sie in der anderen eine wesentliche Veränderung. Es werden 1) von jedem Chromosoma die verdickten Enden und damit die Hauptmasse des gesamten Chromatins abgestoßen, um als dem Untergang bestimmte Teile an der weiteren Entwicklung nicht mehr teilzunehmen, und es zerfällt 2) der übrig gebliebene mittlere Teil des Bandes in eine große Anzahl winzig kleiner, kurzer Stäbchen (Fig. 2a und b). Nur diese Stäbchen erleiden eine (quere) Spaltung, und ihre Hälften werden in exakter Weise auf die beiden Tochterzellen verteilt, um dort die neuen Kerne zu bilden (Fig. 3-7, A, B); die abgestoßenen Endabschnitte bleiben im Äquator liegen, gelangen je nach Zufall in eine der beiden Tochterzellen und werden in diesen allmählich resorbiert (Fig. 3-7, A, B).

Das vierzellige Stadium (Fig. 8) zeigt demnach in 2 Furchungskugeln chromatinreiche Kerne mit den schon früher von mir und VAN BENEDEN und NEYT (I) beschriebenen charakteristischen Kernfortsätzen, welche den 4 verdickten Chromosomen-Enden ihre Entstehung verdanken; in den 2 anderen Furchungskugeln finden sich e l l i p s o i d e , äußerst chromatinarme Kerne. Wenn nun die 4 Zellen die nächste Teilung erleiden, verhalten sich die beiden kleinkernigen Zellen ganz gleichartig (Fig. 9 A, B).

Sie liefern unter Vermittlung einer Teilungsfigur, deren Aequatorialplatte wieder aus den gleichen zahlreichen stäbchenförmigen Chromosomen aufgebaut ist, kleinkernige Tochterzellen, und auch alle weiteren Abkömmlinge bewahren diesen Charakter. Zwischen den beiden großkernigen Zellen (P_2 und EMSt) dagegen tritt wieder die gleiche Differenz auf, wie vorhin zwischen den beiden primären Furchungskugeln, d.h. nur die eine von beiden (Fig. 9 und 10, P_2) bewahrt die typischen 2 Chromosomen und überträgt² dieselben auf ihre beiden Tochterzellen, in der anderen (Fig. 9-11, EMSt) werden, wie vorhin beschrieben, die verdickten Enden der Chromosomen abgestoßen, während die mittleren Abschnitte in kleine Stäbchen zerfallen, die allein an der weiteren Entwicklung teilnehmen. Aus dieser Zelle entstehen also 2 Tochterzellen mit chromatinarmen Kernen (Fig. 12, 13, E, MSt), die sich hier und in allen weiteren Abkömmlingen ganz so verhalten, wie in den 4 anderen kleinkernigen Zellen, bzw. in deren Nachkommen.

Ganz der gleiche Vorgang wiederholt sich dann beim Uebergang des achtzelligen zum sechzehnzelligen Stadium an der einen großkernigen Zelle (Fig. 14, C, Fig. 15, c, γ) und dann in völlig entsprechender Weise noch zweimal, im ganzen also fünfmal, wie dies in dem Furchungsschema der Figur I dargestellt ist. In diesem Zellen-Stammbaum bedeutet der schwarze Kreis eine Zelle mit ursprünglichem, aus 2 Chromosomen aufgebautem Kern, der weiße Kreis eine Zelle mit spezialisiertem Kern, der von 4 schwarzen Punkten umgebene weiße Kreis eine Zelle, in der die Chromatindimination zustande kommt. Hier tritt es nun sehr deutlich hervor, wie sich die ursprüngliche Kernkonstitution des befruchteten Eies nur auf die eine Tochterzelle und von dieser wieder nur auf die eine usw. forterbt, wogegen in der jeweils anderen Tochterzelle das Chromatin zum Teil degeneriert, zum Teil umgeformt wird, so daß alle von diesen Seitenzweigen ausgehenden Abkömmlinge kleine chromatinarme Kerne erhalten. Zuletzt bleibt eine Zelle mit ursprünglichem Kern übrig; das ist die U r g e s c h l e c h t s - z e l l e. Aus ihr leiten sich durch eine lange Reihe von stets gleichartigen Teilungen die Eier oder Spermatozoen des neuen Organismus ab. Bei allen diesen Teilungen bis zur vorletzten Zellgeneration, also bis zu den Ovo- bzw. Spermatocyten, finden wir die charakteristischen 2 Chromosomen, und erst in den genannten Zellen sinken dieselben in noch nicht völlig aufgeklärter Weise auf I herab, welche Zahl dann auf die Eier und Spermatozoen übergeht, um durch die Befruchtung wieder auf 2 ergänzt zu werden. - Die Gesamtheit der kleinkernigen Zellen in unserem Schema, bzw. die Nachkommen dieser Zellen, repräsentieren das S o m a des neuen Organismus.

- Somit geht also durch alle aufeinander folgenden Generationen unseres Wurmes von den Geschlechtszellen der einen zu denen der nächsten eine in der gleichartigen Beschaffenheit des Chromatins begründete Kontinuität; und von dieser direkten Linie spalten sich bei Beginn einer jeden Embryonalentwicklung fünf Seitenzweige ab, welche, mit spezialisiertem Chromatin ausgestattet, den Körper des betreffenden Individuums, mit Ausschluß der Sexualzellen, zusammensetzen.

Ich bezeichne diejenigen Zellen, welche in einfacher Reihe vom befruchteten Ei zur Urgeschlechtszelle hinführen, als Stammzellen, die 5 Zellen dagegen, welche von dieser Stammlinie abzweigen und zur Entstehung des Soma führen, als somatische Zellen oder Ursomazellen."

Der progametogene Abschnitt der Keimbahn umfaßt also insgesamt fünf hintereinandergeschaltete Zellindividuen, die als direkte Vorläufer der definitiven Geschlechtszellen Vorgeschlechtszellen genannt werden können (Hilscher 1980). Es sind dies die befruchtete Eizelle - Cygote - sowie die Zellen P_1 , P_2 , P_3 und P_4 in den Abbildungen von Boveri (1899). Die von Boveri als P_5 bezeichnete Stammzelle wäre demnach schon eine Urgeschlechtszelle, wie dies auch in Abb. 3 (seiner Figur I auf Seite 6) zum Ausdruck kommt. Wieso allerdings P_5 im Text nicht als Urgeschlechtszellen bezeichnet werden, sondern erst deren Tochterzellen, ist nicht recht ersichtlich! Boveri selbst ist es, der seine Aussagen wieder etwas zurücknimmt:

"Dies führt mich auf eine Nebenfrage, die ich freilich, obwohl sie der Beobachtung zugänglich wäre, nur aufwerfen, nicht beantworten kann. Ich habe in Uebereinstimmung mit allen Untersuchern der Nematoden-Entwicklung die beiden großkernigen Zellen, die im Embryo zuletzt übrig bleiben, als *U r g e s c h l e c h t s z e l l e n* b e z e i c h n e t, und es unterliegt ja auch nach dem, was wir über die weitere Entwicklung einzelner Nematoden wissen, keinem Zweifel, daß aus ihnen die Geschlechtsdrüsen hervorgehen. Unbekannt dagegen ist, ob die beiden Zellen nur Sexualzellen oder daneben auch die *W a n d u n g e n* d e r *G e n i t a l r ö h r e n* liefern. Ist das letztere der Fall, so müßte man wohl erwarten, daß bei dieser weiteren Entwicklung noch neue Diminutionen auftreten, und die beiden Zellen, welche die Anlage der Geschlechtsdrüsen repräsentieren, könnten, streng genommen, auf den Namen "*U r g e s c h l e c h t s z e l l e n*" noch keinen Anspruch machen. Ich habe versucht, diese Frage zu beantworten, indem ich einem zum Schlachten bestimmten Pferd 4 Wochen lang ausgebildete Embryonen von *Ascaris megalocephala* auf Brot zu fressen gab. Die Fütterung blieb jedoch erfolglos."

Wenn diese Einschränkung auch die Frage unbeantwortet läßt, ob die von Boveri als Urgeschlechtszelle bezeichnete Zelle auch tatsächlich diesen Namen verdient, so gibt es jedoch keinen Zweifel daran, daß es Urgeschlechtszellen gibt. Sie können definiert werden als Keimbahnzellen, die keine somatischen Zellen abspalten können.

Noch kürzer ist der progametogene Abschnitt der Keimbahn bei einigen zweiflügeligen Insekten (Hegener 1911, 1914; Jinks 1967). Hier finden sich nur insgesamt 3 Vorgeschlechtszellen, wobei die befruchtete Eizelle als erste, die Mutterzelle der ersten definitiven Geschlechtszelle als dritte Vorgeschlechtszelle in der Sequenz des progametogenen Abschnitts der Keimbahn angesehen werden kann (Abb. 4). Die unmittelbar von den Vorgeschlechtszellen abstammenden Geschlechtszellen werden als primordiale Geschlechtszellen - P G C - bezeichnet.

Bei der Entwicklung der Cygote des Pferdespulwurms und einiger zweiflügeliger Insekten sind zwei sehr interessante Phänomene zu beobachten:

- (1) entstehen die Geschlechtszellen in einem ganz bestimmten Bezirk, der bereits im unbefruchteten Ei, d.h. der Oocyte 1. und 2. Ordnung, durch ein besonderes Keimplasma gekennzeichnet sein kann. Dieses Keimplasma wird von Teilung zu Teilung in den Vorgeschlechtszellen angereichert. Die erste definitive Geschlechtszelle ist gegenüber ihren Vorläufern durch ein Maximum an Konzentration von Keimplasma in ihrem Zell-Leib gekennzeichnet (Abb. 4; Bounoure 1935, 1937; Geigy 1931; Houillon 1969; Smith 1966; Stevens 1909).
- (2) zeigen sämtliche während der aufeinanderfolgenden Furchungsteilungen außerhalb der Einflußsphäre des Keimplasmas gelangende Zellkerne eine Abspaltung von Chromosomenbestandteilen, ein Vorgang, der als Chromosomendiminution bezeichnet wird. Nur die Vorgeschlechtszellen behalten ihre normale Chromosomenausstattung, welche somit unverändert - zumindest gestaltlich - auf die Geschlechtszellen übertragen wird. Bei Species, bei denen eine Chromosomendiminution in den somatischen Zellen während der Furchung nicht nachgewiesen werden konnte, ist die Möglichkeit einer Genblockade zu diskutieren, die für die "Somatisierung" verantwortlich ist. Die für die schrittweise Determination der Keimbahnzellen zu Geschlechtszellen verantwortlichen Faktoren im Keimplasma werden Keimbahn-Determinanten genannt. Solche im Keimplasma gelegenen Keimbahn-Determinanten werden u.a. bei Ruderfußkrebsen, bei Insekten und bei Amphibien (Abb. 5; 6) beschrieben. Eine Zerstörung des Keimplasmas durch Kauterisation oder durch ultraviolette Strahlen führt zur Entstehung von sterilen Organismen.

Das gilt auch für eine Zerstörung der mesodermfreien Sichel bei Vögeln (Houillon 1969; Stark 1975; Swift 1914; Abb. 7).

Bei den Mammalia ist über den progametogenen Abschnitt der Keimbahn noch nichts bekannt. Das betrifft sowohl das Aussehen und die Beschaffenheit der Vorgeschlechtszellen als auch die Anzahl ihrer Zellfolgen bei den einzelnen Species. Da sich bei den Anuren das "Keimplasma" im Bereich des vegetativen Pols des Ovum bzw. der Cygote und der daraus hervorgehenden Morula und Blastula befindet (Abb. 6), liegt es nahe, auch bei den Mammalia den "Locus" für das "Keimplasma" und damit die Ausgangsstelle für die "Keimbahn" in einem Bereich zu suchen, der dem vegetativen Pol des Amphibieneies bzw. des entstehenden Amphibienkeimlings entspricht. In der bereits implantierten Blastocyste der Mammalia käme als Bereich für die "Lagerung" der Keimbahnzellen und die Entstehung der Geschlechtszellen aus Vorgeschlechtszellen das noch undifferenzierte "primäre" Entoderm und später der abembryonale unterste Abschnitt des Dottersackes infrage (Abb. 8).

2. Die prägonadale Etappe der Keimbahn

Bei den frühestens bisher beschriebenen Keimbahnzellen der Mammalia handelt es sich bereits um primordiale Geschlechtszellen - P G C - d.h. definitive Geschlechtszellen (Baker 1972; Bustos-Obregon et al. 1975; Everett 1943; 1945; Felix 1912; Franchi 1962; Fuss 1912; Mintz 1957; 1959, 1960; Mintz und Russel 1957; Politzer 1928, 1930, 1933; Rauh 1925, 1926, 1929; Wartenberg 1974; Wartenberg, Holstein und Vossmeier 1971; Witschi 1948).

Nach den Angaben von Politzer (1928, 1930, 1933); Rauh (1925, 1926, 1929); Witschi (1948) finden sich die ersten PGC außerhalb des eigentlichen Keimlings im Verband des Dottersackentoderms. Nach neueren Untersuchungen an der Maus sollen die ersten PGC im Verband des Mesoderms vorkommen (Źdzzeński 1967, 1969). Untersuchungen am Menschen (Politzer 1929, 1930, 1933) haben ergeben, daß die ersten als solche identifizierten PGC bereits im Präsomitenstadium, d.h. vor dem 20. bis 21. Schwangerschaftstag, vorkommen. Sie liegen in diesem Zeitabschnitt im Verband des Dottersackentoderms und dessen Umgebung, und zwar in unmittelbarer Nachbarschaft der Allantois, wo sie bis zum 24. bis 26. Schwangerschaftstag verbleiben. Aus dem außerhalb des Keimlings gelegenen Dottersackbereich gelangen die PGC über das Mesenterium in die beim Menschen in der 5. Schwangerschaftswoche - bei der Ratte am 11. bis 12. Trächtigkeitstag (Hilscher und Hilscher 1976) - medial der Urnierenanlagen entstehenden Gonadenanlagen (Abb. 8, 9, 10, 11, 12). Ob der erste Teil dieser "Wanderung" der PGC eine aktive Leistung darstellt oder aber lediglich eine passive Bewegung in-

nerhalb des Entodermverbandes, ist noch ungeklärt. Der zweite Teil der "Wanderung" erfolgt aktiv, d.h. die PGC lösen sich aus dem Verband des Entoderms und dringen über das Mesenterium in die Gonadenanlage (Abb. 8, 9, 10, 11, 12). Die "Wanderung" der PGC erfolgt bei der Ratte zwischen dem 11. und 13. Trächtigkeitstag (Hilscher und Hilscher 1976), beim Menschen zwischen dem 24. und 35. Schwangerschaftstag (Witschi 1948). Die Anzahl der in die weibliche Gonadenanlage einwandernden PGC soll kleiner sein als die in die männliche Gonadenanlage immigrierenden PGC (Neumann 1977). Diese Angabe stimmt mit den an der Ratte erhobenen Befunden von Beaumont und Mandl (1962, 1963) überein, wonach sich in der weiblichen embryonalen und fetalen Gonade stets weniger Geschlechtszellen befinden als in der männlichen.

3. Oogenese und PräspERMatogenese

Die in die Gonadenanlage eingewanderten PGC werden auch als "Gonocyten" bezeichnet (Bustos-Obregon et al. 1975; Holstein und Wartenberg 1970; Wartenberg 1974; Wartenberg, Holstein und Vossmeier 1971). Die "Gonocyten" des Menschen weisen Mitochondrien vom tubulären Typ auf und enthalten reichlich Glykogen sowie alkalische Phosphatasen (Falín 1969; Mc Kay et al. 1953, 1955; Wartenberg 1974; Wartenberg, Holstein und Vossmeier 1971). Sie sind nicht durch interzelluläre Brücken miteinander verbunden (Wartenberg 1974). Die Differenzierung der Gonadenanlagen in ein Ovar oder einen Testis erfolgt beim Menschen zwischen dem 35. und 42. Schwangerschaftstag (Baker 1972; Wartenberg 1978), bei der Ratte zwischen dem 14. und 15. Trächtigkeitstag (Hilscher und Hilscher 1976). Die Differenzierung in ein Ovar findet später statt als die Differenzierung in einen Testis. Aus den "Gonocyten" entstehen die "Gonien" (Bustos-Obregon et al. 1975; Holstein und Wartenberg 1970; Wartenberg 1974, 1976; Wartenberg, Holstein und Vossmeier 1971). Beim Menschen entstehen die ersten Gonien um den 64. Schwangerschaftstag (Wartenberg 1978), bei der Ratte um den 14. Trächtigkeitstag (Hilscher und Hilscher 1976). Die Gonien werden beim weiblichen Geschlecht Oogonien genannt. Beim männlichen Geschlecht haben Hilscher et al. (1974) den Namen multiplying prospermatogonia bzw. M-prospermatogonia vorgeschlagen, eine Bezeichnung, die von Wartenberg (1976, 1978) übernommen wurde.

Die gleichfalls von Hilscher et al. vorgeschlagenen Bezeichnungen "I-Gonocyten" (1972 a, b) und "Androgonien" (1974) für die intensiv proliferierenden männlichen "Gonien" stießen auf Vorbehalte von Wartenberg (1974).

Die Bezeichnung M-Prospermatogonien bringt zum Ausdruck, daß diese Geschlechtszellen den Oogonien morphologisch ähnlich sind und die Vorläufer der Spermatogonien des adulten Säugers darstellen. Der Modus der Entstehung der "Gonien" aus den PGC ist noch nicht geklärt. Folgende Möglichkeiten sind denkbar (Abb. 13):

- (1) die "Gonien" gehen durch Transformation aus den Gonocyten hervor,
- (2) die "Gonien" entstehen aus den "Gonocyten" durch Teilung.

Wie Hilscher et al. (1974, 1976, 1978) bei der Ratte und Wartenberg (1976) bei der Maus, der Stachelmaus und dem Goldhamster gezeigt haben, teilen sich sowohl weibliche als auch männliche "Gonien" fortgesetzt (Abb. 15), ein Modus, der auch für den Menschen postuliert wird (Holstein und Wartenberg 1970; Wartenberg et al. 1971; Bustos-Obregon et al. 1975). Wie bei der Ratte nachgewiesen wurde, verhalten sich Oogonien und M-Prospermatogonien während dieses Proliferationsschubs weitgehend identisch (Hilscher et al. 1978, 1979). Sie zeigen darüber hinaus im Golgifeld eine starke TPP-ase-Reaktion, wodurch sie sich deutlich von den somatischen Zellen ihrer näheren und weiteren Umgebung unterscheiden (Hilscher et al. 1979). Ungeklärt ist bis heute die Anzahl der hintereinandergeschalteten "Gonien"-Generationen. Dies gilt sowohl für die weibliche als auch für die männliche Geschlechtszell-Linie.

Wie Hilscher et al. (1974, 1978) bei der Ratte nachgewiesen haben, entstehen durch Teilung aus der letzten Generation der Oogonien die Oocyten (genauer I-Oocyten bzw. Oocyten 1. Ordnung) und aus der letzten Generation der M-Prospermatogonien die T₁-Prospermatogonien (primary transitional prospermatogonia; Abb. 14, 15, 16, 17). Beim Menschen erscheinen die ersten Oocyten und T₁-Prospermatogonien um den 85. Schwangerschaftstag (Abb. 18), bei der Ratte um den 17. Trächtigkeitstag (Abb. 14).

Mit der Entstehung der Oocyten einerseits und der T₁-Prospermatogonien andererseits gehen die beiden Keimbahnlinien getrennte Wege (Hilscher et al. 1974, 1978). Dies wird morphologisch dadurch erkennbar, daß die Oocyten nach dem Präleptotänstadium nicht eine "normale Zellteilung" durchlaufen, sondern die verschiedenen Stadien der meiotischen Prophase bis zum Diplotänstadium passieren (Abb. 20 bis 22): Aus den kleinen postmitotischen Oocyten mit rundem Kern und Chromatinablagerungen an der Kernmembran gehen die präleptotänen Oocyten hervor (Abb. 19). Am Ende des Präleptotänstadiums durchlaufen die Oocyten die S-Phase, danach das Leptotän-, Zygotän- (Abb. 20) und Pachytänstadium (Abb. 21) der meiotischen Prophase, um schließlich in das Diplotänstadium (Abb. 22) zu treten. Bei der Ratte schließt sich ein langdauerndes Dictyotänstadium an, eine besondere Phase bzw. Sonderform des Diplotänstadiums (Abb. 23). Während ihrer Entwicklung vom Postmitose- zum Diplotänstadium zeigt die Oocyte ein deutliches Wachstum. Das menschliche Ovar enthält 3 Monate nach der Entstehung der Cygote eine "Mischpopulation" aus Oogonien und Oocyten vom Postmitose- bis zum Diplotänstadium. Die weiter entwickelten Geschlechtszellstadien finden sich in den zentralen Regionen, die weniger

weit entwickelten Stadien in den peripheren Zonen des Ovars. Zwei Monate nach der Entstehung der Cygote beträgt nach Baker (1972) die Anzahl der weiblichen Geschlechtszellen 600.000, während des 5. Schwangerschaftsmonats 6.800.000. Um den Zeitpunkt der Geburt ist ihre Anzahl auf 2.000.000 gesunken. Wie diese Zahlen zeigen, kommt es nach einer sehr starken Vermehrung der weiblichen Geschlechtszellen zu einem ausgedehnten Untergang. Vom Untergang sind sämtliche Entwicklungsstadien betroffen, also Oogonien in der Interphase und in der Mitose sowie Oocyten in der Postmitose, im Präleptotän, Leptotän, Zygotän, Pachytän und Diplotän. In besonders hohem Maße gehen die weiblichen Geschlechtszellen zugrunde, wenn sie das Pachytän- und vor allem Diplotänstadium (Abb. 22) erreicht haben. Bis um den Zeitpunkt der Geburt werden alle weiblichen Geschlechtszellen, die das Diplotänstadium noch nicht erreicht haben, eliminiert. Wenige Tage nach der Geburt befinden sich sämtliche weiblichen Geschlechtszellen im Diplotänstadium der meiotischen Prophase (Baker 1972).

Auch nach der Geburt gehen ständig weitere Oocyten zugrunde, so daß ihre Anzahl bei sieben Jahre alten Mädchen etwa 500.000 und bei 16 bis 17 Jahre alten Mädchen 100.000 bis 120.000 beträgt.

Im Gegensatz zu den Oocyten durchlaufen die T_1 -Prospermatogonien nicht die meiotische Prophase (Abb. 24 bis 28). Sie bleiben "ameiotisch" (Hilscher 1980), behalten die Fähigkeit, eine "normale Zellteilung" zu durchlaufen und damit ihren "Goniencharakter". Wartenberg (1978) führt die Inhibierung der Meiose in den T_1 -Prospermatogonien auf die vom Coelomepithel stammenden hellen "meiosis preventing (immature Sertoli) cells" zurück, die zu diesem Zeitpunkt die Wirkung der vom Urnierengewebe stammenden dunklen "meiosis inducing (immature Sertoli) cells" aufheben sollen.

Auch in anderer Hinsicht unterscheiden sich jetzt weibliche und männliche Geschlechtszellen. Die Oocyten bleiben omnipotent, nehmen sehr stark an Volumen zu und stellen fast das gesamte Material - u.a. auch die ribosomale und informatorische RNA - des zukünftigen Keimbahnträgers dar (Gottschewski und Zimmermann 1973). Man kann daher die Oocyten gleichsam als "Präembryonen" ansehen. Der "frühe Embryo", in welchem die im Cytoplasma gestapelte "mütterliche" Oocyten-RNA die Entwicklungsvorgänge steuert, wird von Davidson (1970) als "oocyte-embryo" bezeichnet. Neben der für die "frühe Entwicklung" des Keimbahnträgers erforderlichen maternalen RNA produziert die Oocyte - zumindest ist das für viele Species nachgewiesen - die Keimbahndeterminanten, welche für die Kontinuität der "Keimbahn" verantwortlich sind und bei denen es sich gleichfalls um RNA handeln dürfte (siehe Kapitel 4).

Im Gegensatz zu den Oocyten scheinen die T_1 -Prospermatogonien ihre Omnipotenz zu verlieren. Möglicherweise wird mit ihrem Auftreten ein Entwicklungsprozeß in Gang gesetzt, der zu einer allmählichen "Somatisierung" der männlichen Geschlechtszellen führt (Hilscher 1980). Mit den "somatischen" Epithelgeweben und dem Knochenmark hat das Samenepithel zwei Gemeinsamkeiten:

- (1) Es besitzt Stammzellen, von denen die ständige Regeneration des Samenepithels ausgeht. In der weiblichen Keimbahn sind offensichtlich keine Stammzellen (mit der Fähigkeit einer ständigen Regeneration) eingegliedert.

- (2) Es führt über einen komplizierten Differenzierungsprozeß zu einer hoch- aber einseitig spezialisierten Zelle. Daß bei diesem Differenzierungsprozeß der männlichen Keimbahnzellen eine allmähliche Heterochromatisierung stattfindet, die möglicherweise eine zunehmende Genblockade anzeigt - welche selbstverständlich reversibel sein müßte -, haben Monesi (1962) bei der Maus, Hilscher et al. (1969) bei der Ratte und Hochereau (1967) beim Stier nachgewiesen. Von Teilung zu Teilung nimmt die S-Phasen-Dauer der differenzierenden Spermatogonien bei gleichbleibender Dauer der G_1 -Phase und abnehmender G_2 -Phasen-Dauer zu.

Um den 140. Schwangerschaftstag treten nach Wartenberg (1978) die ersten Follikel auf, die sich um die im Diploänstadium befindlichen Oocyten bilden. Zur gleichen Zeit sollen die ersten T_2 -Prospermatogonien (secondary transitional prospermatogonia) erscheinen. Bei der Ratte ist nachgewiesen, daß die T_2 -Prospermatogonien am 6. Lebenstag durch Teilung aus den T_1 -Prospermatogonien entstehen (Hilscher et al. 1974, 1976, Abb. 14; 29). Es konnte noch nicht geklärt werden, ob die T_2 -Prospermatogonien ein "obligatorisches Glied" in der Keimbahnkette darstellen. Mit dem Erscheinen der ersten A-Spermatogonien - bei der Ratte sind dies die A-Spermatogonien vom polynucleolären Typ (Abb. 30; 31) - ist die "PräspERMATOGENESE" (Hilscher 1974) beendet. Dieser erste "gonadale" Abschnitt der männlichen Keimbahn ist dadurch gekennzeichnet, daß er keine Geschlechtszellentypen aufweist, die im Testis der Erwachsenen vorkommen und insbesondere noch nicht über Stammzellen (mit der Fähigkeit zur ständigen Regeneration) verfügt.

4. Follikulogenese

Die Follikulogenese erstreckt sich vom Beginn der Follikelbildung bis zum Follikelsprung und wird durch die Unterbrechung der interzellulären Brücken zwischen den diplo-
tären Oocyten und ihre Separierung durch die somatischen Zellen eingeleitet. Diese formieren sich zu einem peripheren Saum abgeflachter Prägranulosazellen um die zentral gelegene Oocyte und bilden mit dieser den Primärfollikel, der einen Durchmesser von 30 bis 50 μ m besitzt. Die meisten Primärfollikel enthalten nur eine Oocyte, mitunter aber zwei und mehr. Nach Sprung solcher Follikel mit zwei und mehr II-Oocyten und ihrer anschließenden Befruchtung können zwei- bzw. mehreiige Zwillinge entstehen. Die Primärfollikel liegen im bindegewebigen Stroma der peripheren Randzone des Ovars. 90 % der Follikel verbleiben im Zustand des Primärfollikels. Vermutlich ausgelöst durch informatorische RNS der wachsenden Oocyte kommt es bei den restlichen 10 % der Follikel zur Proliferation der Prägranulosazellen, die sich zunächst zu kubischen und schließlich zylindrischen Granulosazellen umwandeln und als einschichtiges Epithel die Oocyte umgeben. Durch weitere Proliferation der Granulosazellen entsteht der Sekundärfollikel. Der Sekundärfollikel ist durch das fortgesetzte Wachstum der Oocyte und der damit einhergehenden Proliferation der Granulosazellen, die das Follikelepithel bilden, gekennzeichnet. Er weist zunächst zwei und dann mehrere Schichten von Granulosazellen auf, die jetzt einen deutlichen Wall um die Oocyte bilden. Die Sekundärfollikel, die einen Durchmesser von 150 bis 200 μ m besitzen, werden allmählich in die tiefere Rindenzone des Ovars verlagert. Zwischen der Zellmembran

der Oocyte, dem Plasmalemm, und den an die Oocyte grenzenden Granulosazellen entsteht die an Polysacchariden reiche Eihülle - Membrana pellucida bzw. Zona pellucida bzw. Oolemm. Die Membrana pellucida besteht aus einer inneren, dem Plasmalemm der Oocyte aufliegenden Schicht - Zona radiata -, welche radiär angeordnete Poren für die Mikrovilli der Oocyten und die Cytoplasmafortsätze der Granulosazellen besitzt, und einer äußeren Schicht - Chorion -, das von den Cytoplasmafortsätzen der Granulosazellen durchsetzt wird.

Die der Membrana pellucida unmittelbar benachbarten Granulosazellen, die durch ihre Cytoplasmafortsätze im peripheren "Rindencytoplasma" der Oocyte verankert sind, bilden die Corona radiata. Sekundärfollikel, die vor der Pubertät entstehen, gehen zugrunde. Zum Zeitpunkt der Pubertät und danach entstehende Sekundärfollikel können sich zu Tertiärfollikeln weiterentwickeln. Tertiärfollikel bzw. Bläschenfollikel - Follikuli vesiculosi - bzw. Graafsche Follikel entstehen bei fortgesetzter Proliferation des Follikelepithels durch das Auftreten von Spalträumen zwischen den Granulosazellen. Diese Spalträume, die mit Liquor folliculi, einer eiweißreichen Flüssigkeit, gefüllt sind, fließen zusammen und bilden einen zentral gelegenen Hohlraum - Antrum folliculi -. Die Oocyte wird im Verlauf dieser Hohlraumbildung seitlich verlagert. Durch stärkere Proliferation der Granulosazellen, welche die Oocyte umgeben, entsteht der Eihügel - Cumulus oophorus bzw. Cumulus oviger -, der "hügelartig" in das Antrum folliculi ragt. Die nicht zum Eihügel gehörenden Granulosazellen, die das Antrum folliculi ringförmig umgeben, werden Membrana granulosa genannt. Durch die Basalmembran wird das Follikelepithel von der benachbarten Theca interna abgegrenzt, einer den Follikel umgebenden Schicht aus strangförmig angeordneten spindelförmigen und polygonalen Stromazellen, die allmählich einen epithelzellähnlichen Aspekt annehmen.

Die Theca interna ist außerordentlich reich an Kapillaren und feinsten Lymphgefäßen. Die an die Theca interna anschließende Theca externa grenzt sich gegen das übrige Bindegewebe des Ovars nur unscharf ab. Baker (1972) gibt an, daß die Entwicklung zu einem reifen Follikel damit eingeleitet wird, daß in etwa 20 Follikeln ein Antrum folliculi entsteht. 18 der 20 Follikel sollen schon sehr frühzeitig zugrunde gehen. Von den beiden restlichen Follikeln soll der eine degenerieren, wenn er einen Durchmesser von 1 mm erreicht hat. Nur der letzte Follikel soll vollständig ausreifen und zwischen dem 14. und 16. Tag des Menstruationszyklus "springen" bzw. rupturieren. Es wird weiter angegeben, daß die Anzahl der reifenden Follikel durch den FSH-Spiegel im Blut bestimmt wird. Dem Follikelsprung geht eine starke Proliferation des Follikelepithels voraus sowie eine deutliche Zunahme des Liquor folliculi. Mit zunehmender Vergrößerung dehnt sich der Follikel immer weiter aus, rückt allmählich an die Oberfläche des Ovars und buckelt sie schließlich vor. Der sprungreife Follikel kann einen Durchmesser von etwa 2 cm erreichen. Die Durchblutung der Theca interna nimmt ständig zu. Im Bereich des Cumulus oviger gehen in zunehmendem Maße Granulosazellen zugrunde. Es treten Spalten auf, die mit Flüssigkeit gefüllt sind. Dadurch wird der Zellverband des Eihügels gelockert. Die dünne Gewebsbrücke über dem Follikel reißt schließlich unter dem zunehmenden Innendruck des Follikels und infolge der Einwirkung von proteolytischen Fermenten ein. Durch den Follikelsprung - Ovulation - wird die in Metaphase befindliche II-Oocyte zusammen mit den umgebenden Zellen der Corona radiata aus dem Verband des Eihügels gerissen und in den von seinen Fimbrien umgebenen Tubentrichter gespült, der sich vorher über den rupturierenden Follikel ge-

schoben hat. Der Durchmesser der II-Oocyte beträgt 120 bis 150 μ m, die Anzahl der umgebenden Granulosazellen der Corona radiata liegt zwischen 3.000 und 4.000. Nach dem Follikelsprung, der durch die abnehmende FSH- und zunehmende LH-Produktion ausgelöst wird, kollabiert der Follikel.

Die Umbildung des kollabierten Follikels in den Gelbkörper - Corpus luteum - wird durch einen erneuten Proliferationsschub der Granulosazellen während des 1. Tages nach der Ovulation eingeleitet.- Am 2. Tag nach der Ovulation sprossen Gefäße aus der Theca interna durch die Basalmembran des kollabierten Follikels in die Membrana granulosa und erreichen am 4. Tag die aus dem Antrum folliculi hervorgegangene Resthöhle. In diesem zentral gelegenen Cavum kann sich ab dem 2. Tag nach der Follikelruptur Blut ansammeln, das aus den in die Membrana granulosa eingedrungenen Gefäßen der Theca interna ausgetreten ist. Der in Umwandlung begriffene Follikel imponiert in diesem Fall als graurötliches Gebilde und wird als Corpus rubrum bezeichnet. Am 5. Tag nach der Ovulation beginnen Fibroblasten in die Peripherie des mit Blut und abgesondertem Fibrin zentral gelegenen Cavum zu sprossen. Auf diese Weise wird das Cavum schließlich von einer Bindegewebsschicht gegen die in Umwandlung begriffene Membrana granulosa abgegrenzt. Am 7. Tag nach der Ovulation sind die in die Membrana granulosa eingesproßten Kapillaren maximal dilatiert. Dünnwandige Venen umgeben das zentral gelegene, von Bindegewebe ausgekleidete Cavum. In den auf den Follikelsprung folgenden 8 Tagen transformieren sich die Granulosazellen zu Luteinzellen, die Lipoidtröpfchen enthalten und Gestagene, zur Hauptsache Progesteron, sezernieren. Diese Luteinzellen, die unter dem Einfluß des LH stehen, haben einen 2 bis 3 mal größeren Durchmesser als die Granulosa-

zellen und erinnern an Nebennierenzellen. Sie bilden schließlich einen aus 10 bis 15 Zellschichten bestehenden stark gefalteten Wall um das zentral gelegene Cavum. Auch in den Zellelementen der Theca interna lassen sich wie in den aus den Granulosazellen hervorgegangenen Luteinzellen Lipoidtropfen erkennen. Sie werden als Thecaluteinzellen oder Paraluteinzellen bezeichnet. Luteinzellen und Paraluteinzellen enthalten Mitochondrien vom tubulären Typ. Die zunehmende Einlagerung von Lipoidtropfen in die Lutein- und Paraluteinzellen verleiht dem in Umwandlung begriffenen Follikel eine immer deutlicher werdende Gelbfärbung. Am 8. Tag nach der Ovulation ist die Umwandlung des ehemaligen Follikels in den Gelbkörper - Corpus luteum - abgeschlossen. Das Corpus luteum hat jetzt einen Durchmesser von etwa 2 cm.

Wird die II-Oocyte nicht befruchtet, so erreicht die Gestagensekretion zwischen dem 8. und dem 10. Tag nach der Ovulation ihr Maximum und nimmt zwischen dem 8. und 12. Tag wieder ab. Die Luteinzellen degenerieren, wobei sie schrumpfen oder infolge Verfettung eine wabige Struktur annehmen. Das Corpus luteum wird jetzt als Corpus luteum menstruationis bezeichnet; da wegen der nachlassenden Gestagenproduktion die Menstruationsphase eingeleitet wird. Innerhalb von 2 bis 3 Monaten nach der Ovulation werden die degenerierten Luteinzellen abgebaut und resorbiert. Der Gelbkörper wandelt sich in einen Narbenkörper - Corpus fibrosum - oder in ein hyalinisiertes Gebilde - Corpus albicans - um.

Wird die II-Oocyte befruchtet, so wächst der Gelbkörper zum Corpus luteum graviditatis heran, das einen Durchmesser von 3 cm erreichen kann. Die Gestagenproduktion nimmt bis zur 6. Schwangerschaftswoche zu und zwischen

der 8. und 12. Schwangerschaftswoche wieder ab. Während dieser Zeit übernimmt die Placenta allmählich die Produktion von Gestagenen. Unter dem Einfluß der Gestagene, zur Hauptsache des Progesterons, wird die in der Sekretionsphase befindliche Functional is in die Decidua umgewandelt. Ist die Sekretion der Gestagene in der Aktivitätsphase des Corpus luteum graviditatis nicht ausreichend und kann sie durch die Gestagenproduktion der Placenta noch nicht kompensiert werden, so geht die Decidua zugrunde, und der Keimling wird mit seinen Eihäuten abgestoßen. Dieser Vorgang wird als Fehlgeburt oder Abort bezeichnet. Nach dem 4. Schwangerschaftsmonat kommt es zu einem allmählichen Abbau des Schwangerschaftsgelbkörpers, der bindegewebig umgewandelt wird. Die bindegewebige Umwandlung, die nach der Geburt beschleunigt abläuft und die mit einer Ablagerung von Kolloidtropfen und Ablagerung von Kalksalzen einhergeht, führt gleichfalls zur Entstehung eines Corpus albicans.

Primär-, Sekundär- und Tertiärfollikel, in denen die Oocyte abstirbt, werden atretisch. Der Untergang der Oocyte, der durch Chromatolyse (allmähliche Auflösung der Kernstrukturen) und Verfettung des Cytoplasmas sowie eine Fältelung der Membrana pellucida gekennzeichnet ist, hat den Untergang der Granulosazellen zur Folge, deren Kerne zerfallen und deren Cytoplasma gleichfalls verfettet. Die Follikelatresie betrifft die weitaus größte Zahl der Follikel, denn nur etwa 400 Follikel gelangen zur Ovulation.

Während des frühen bis mittleren Diplotänstadiums der Oocyte sollen die Chromosomen eine Form annehmen, die den Lampenbürstenchromosomen der Amphibienooocyten (Abb. 32; 33) ähnelt (Baker 1972). Lampenbürstenchromosomen bestehen aus einem zentralen Achsenfaden, auf dem in unregelmäßigen Abständen die Chromomeren aufgereiht sind. Aus der Mehrzahl der Chromomeren entspringen Lateralschleifen, und zwar entweder einzeln oder als Paar. Im Gegensatz zu den diplotänen Oocytenchromosomen des Menschen, die lichtmikroskopisch in den Kernen der Oocyten deutlich zu erkennen sind, entkondensieren und entspiralisieren sich die diplotänen Oocytenchromosomen der Ratte derart stark, daß der Zellkern einen interphasenähnlichen Aspekt annimmt: Die Oocyten treten in das Dictyotänstadium. Ob die Chromosomen hierbei "schleifenähnliche" Strukturen bilden oder sogar echte Schleifen, in diesem Fall also gleichfalls als "Lampenbürstenchromosomen" anzusehen wären, ist noch nicht geklärt.

Die Struktur der "Lampenbürstenchromosomen" ist besonders gut bei Amphibienooocyten untersucht worden (Abb. 32). Die Lampenbürstenchromosomen enthalten zentral gelegene DNA-reiche Granula, die wie in einer Perlenkette aufgereiht erscheinen. Von diesen Granula gehen dünne DNA-haltige Fäden aus, welche "Schleifen" bilden. In Abb. 33 ist ein Schema der Lampenbürstenchromosomen dargestellt, das nach den Vorstellungen von Gall (1958) und Callan (1967) entworfen wurde. Danach setzt sich ein jedes Chromosom aus zwei Chromatiden zusammen, die eng miteinander "gepaart" sind, d.h. eng beieinander liegen. Jedes der beiden Chromatiden besteht aus einem einzigen, mehrere cm langen Faden bzw. "Fila-

ment", das als wichtigsten Bestandteil eine DNA-Doppelhelix enthält. Die Chromomeren sind Regionen, in denen die beiden Chromatiden mehrfach gewunden und verdickt sind. Sie sollen aus "repetitiver" DNA bestehen. Die "Achse" der Filamente wird aus den nicht gewundenen Abschnitten der Chromatiden bzw. der DNA-Doppelhelices gebildet. Von den in der Region der Chromomeren gelegenen Abschnitten der Chromatiden erstrecken sich dünne "Schleifen" in den "Kernsaft". Nach den Vorstellungen von Gall (1958) und Callan (1967) sind die Schleifen ein Teil der Chromatiden und bestehen aus "unique" (einmaliger) DNA. Die Schleifen sollen die "Transkriptionsstrecke" darstellen, in deren Bereich durch das Enzym RNA-Polymerase informatorische RNA gebildet wird, bei der es sich um durch Proteine "maskierte" mRNA handeln dürfte.

"Repetitive DNA besteht aus Sequenzen (von je drei Basenpaaren der vier Basen Adenin, Guanin, Thymin und Cytosin), die sich bis zu einer Million mal wiederholen und "nicht informativ" sein sollen. Sie werden durch Strecken mit "einmaliger" DNA verbunden, die "informativ" sein sollen (Crick 1971) und demnach "Strukturgene" bzw. "Cistrons" darstellen. Die "einmalige" DNA wäre demnach jene DNA-Strecke, von der "transkribiert" würde (Abb. 34). Ein Vergleich von Abb. 33 mit Abb. 34 zeigt, daß die in den Kernen der Amphibienoozyten gelegenen aus "einmaliger" DNA bestehenden Chromatidenschleifen den gleichfalls aus "einmaliger" DNA bestehenden fädigen Abschnitten der übrigen Geschlechtszelltypen und somatischen Zellen entsprechen."

Die informatorische RNA soll 1. für den Ablauf der nach der Befruchtung stattfindenden Entwicklung der Cygote bis zur Implantation der Blastocyste verantwortlich sein (Gottschewski und Zimmermann 1973), 2. mit der Entstehung der Keimbahndeterminanten im Zusammenhang stehen, welche durch Anreicherung die prospektive Potenz der Vorgeschlechtszellen von Teilungsschritt zu Teilungsschritt einschränken und 3. während der auf die Oogenese folgenden Follikulogenese das Follikelwachstum anregen. Sehr gut untersucht ist der Aufbau der ribosomalen und informatorischen RNA bei Amphibienoocyten. Die Vorstufen der ribosomalen RNA werden von extrachromosomaler DNA im Zentrum der sehr zahlreichen Nucleolen (Kernkörperchen) gebildet. Es handelt sich hierbei um sogenannte amplifizierte DNA, die nicht als "einfache" Schablone, sondern als "vervielfachte" Matrize vorliegt. Die Vervielfachung geschieht in den während des Pachytänstadiums (Stadium der "dicken Schleifen" während der meiotischen Prophase) auftretenden "Kappen", die aus chromosomalem Material bestehen soll. Durch die Bildung amplifizierter DNA ist die Produktion großer Mengen von nucleolärer RNA möglich, deren Bestandteile zu Beginn der Dotterbildung als ribosomale RNA in das Cytoplasma der Oocyte gelangen.

Aus dem Kappenbereich der pachytänen Chromosomen (Abb. 35) gelangt die "amplifizierte" DNA in den angrenzenden "extrachromosomalen Raum" und bildet hier eine "zentrale Fibrille". Um diese zentrale Fibrille aus extrachromosomaler DNA, die "nucleolärer Organisator" genannt wird, formiert sich ein granulärer Mantel aus RNA, welche 28 S rRNA (ribosomale RNA mit einer Sedimentationskonstanten von 28 S und einem Molekulargewicht von 1.300.000) und 18 S rRNA (ribosomale RNA mit einer Sedimentationskonstanten von 18 S und einem Molekulargewicht von 700.000) enthält (Abb. 36). Dieser

Mantel aus rRNA ist das Transcriptionsprodukt des nucleolären Organisators. In Abb. 37 sind zwei nucleoläre Organisatoren abgebildet. Entlang der beiden DNA-Moleküle sind kleine kugelförmige Gebilde angeordnet. Es handelt sich hierbei um RNA-Polymerase, welche seitlich abzweigende RNA-Ketten bildet. Zwischen den kugelförmigen RNA-Polymerasemolekülen finden sich Abschnitte in der DNA-Strecke, die genetisch inaktiv sind und als "Spacer" bezeichnet werden. Der Spacer soll wie die Chromomeren in den Lampenbürstenchromosomen aus repetitiver DNA bestehen.

In Abb. 38 ist der fibrilläre nucleoläre Organisator schematisch dargestellt. Er setzt sich aus rDNA und dem Spacer zusammen. Nur der 3,4 Dalton messende Abschnitt der rDNA und ein 0,6 Dalton messender Abschnitt des Spacers werden transkribiert. Die von der rDNA transkribierte rRNA gelangt in das Cytoplasma, der von dem 0,6 Dalton messenden Abschnitt des Spacers transkribierte Teil wird bald nach seiner Bildung wieder abgebaut.

Die ribosomale RNA wird nicht gleichmäßig im Cytoplasma verteilt. Die Konzentration der aus ribosomaler RNA entstehenden Ribosomen, bezogen auf eine Volumeneinheit Cytoplasma, ist im oberen "animalen" Oocytenbereich wesentlich stärker als im unteren "vegetativen" Teil der Oocyte. Man spricht von einem animal-vegetativen Konzentrationsgefälle bzw. einem animal-vegetativen Gradienten. Die informative RNA - zur Hauptsache an Proteine gebundene "maskierte", d.h. in dieser Form nicht unmittelbar nachweisbare mRNA (Boten-RNA), die als template RNA bzw. Schablonen-RNA bezeichnet wird - gelangt ebenfalls in das Cytoplasma. Sie stellt das Material für die späteren Entwicklungsabläufe während der Blastogenese dar. Vieles spricht dafür, daß die Entscheidung der während der Blastogenese sich formierenden präsumptiven Bezirke u.a. bedingt ist durch die Konzentration der Ribosomen und der

für den jeweiligen präsumptiven Bezirk "spezifischen" Schablonen-RNA. Während der Blastogenese ist zunächst nur diese maternale RNA effektiv. Die eigene genetische Information des durch den Befruchtungsvorgang entstandenen Keimlings wirkt erst von einem späteren Zeitpunkt ab. Ein Zeichen für diese späte Effektivität der genetischen Information des Keimlings (Davidson 1970; Mintz 1964) ist die Tatsache, daß während der Blastogenese keine Nucleolen und damit keine ribosomale RNA und keine informative RNA gebildet wird. Bei den Säugern und beim Menschen ist noch nicht geklärt, von welchem Zeitpunkt ab in der Entwicklung die genetische Information des Keimlings effektiv wird. Bei Mäuseembryonen wurde bereits während der frühen Blastogenese eine wenn auch schwache ribosomale Aktivität beobachtet (Davidson 1970; Mintz 1964). Ob hier die von der Tube und dem Uterus produzierten Sekrete einen Teil der Funktion der Oocyten-RNA übernehmen, ist z.Z. noch Gegenstand der Diskussion. Kurz vor dem Follikelsprung durchläuft die Oocyte das Stadium der Diakinese sowie die anschließende Metaphase, Anaphase, Telophase und Rekonstruktionsphase der 1. Reifeteilung. Es entstehen zwei ungleiche und ungleichwertige Zellen, die Oocyte 2. Ordnung, kurz II-Oocyte genannt, die fast das gesamte Cytoplasma der I-Oocyte übernimmt, und ein cytoplasmaarmes Polkörperchen bzw. eine Polocyte. Die II-Oocyte befindet sich in der Metaphase der 2. Reifeteilung, wenn der Follikelsprung erfolgt. Noch während der 2. Reifeteilung beginnt sie ihre Wanderung durch die Tuba uterina. Die 2. Reifeteilung wird erst nach der Befruchtung zu Ende geführt. Es entsteht das Ovum, das fast die gesamte Cytoplasmamenge der II-Oocyte über-

nimmt, und eine weitere cytoplasmaarme Polocyte. Die durch die 1. Reifeteilung entstandene Polocyte kann sich noch einmal teilen, so daß nach dem Abschluß der beiden Reifeteilungen ein Ovum sowie drei Polkörperchen bzw. Polocyten vorliegen können. Wie zwischen der 1. und 2. Reifeteilung der männlichen Geschlechtszellen findet zwischen der 1. und 2. Reifeteilung der weiblichen Geschlechtszellen keine S-Phase statt. Im Gegensatz zur I-Spermatocyte, aus der durch die zwei Reifeteilungen 4 - bis auf die Geschlechtszellenchromatiden - gleichwertige Spermatiden hervorgehen, entsteht aus einer I-Oocyte nur ein Ovum.

5. Spermatogenese

5.1. Frühe Spermatogenese

Die Stammzellreserve, von der beim Erwachsenen die kontinuierliche Erneuerung des Samenepithels ausgeht, wird erst während der "frühen Spermatogenese" aufgebaut (Hilscher 1974). Die während der "frühen Spermatogenese" ablaufenden Vorgänge sind von entscheidender Bedeutung für die spätere Fertilität. Bei der Ratte findet der Übergang von der "Prä-spermatogenese" zur "frühen Spermatogenese" zwischen den Tagen 5 bis 7 post natum statt (Hilscher und Hilscher 1976), also innerhalb eines sehr kurzen Zeitabschnittes. Beim Menschen hingegen, bei dem sich sämtliche Abschnitte in der Kinetik der embryonalen und fetalen Geschlechtszellen über einen längeren Zeitraum erstrecken (Wartenberg 1978), dauert der Übergang zwischen "Prä-spermatogenese" und "früher Spermatogenese" wesentlich länger.

Wie bereits in Kapitel 3 ausgeführt wurde, durchlaufen die T_1 -Prospermatogonien bei der Ratte um den 5. Lebenstag die Mitose. Es entstehen die kurzlebigen T_2 -Prospermatogonien, aus denen durch Teilung um den 6. Lebenstag A-Spermatogonien hervorgehen. Es ist jedoch noch nicht schlüssig bewiesen, ob nicht bereits schon durch Teilung der T_1 -Prospermatogonien A-Spermatogonien entstehen können. In diesem Fall wären die T_2 -Prospermatogonien möglicherweise kein "obligatorisches Glied" in der Keimbahnkette. Viele T_1 -Prospermatogonien und auch T_2 -Prospermatogonien werden nekrotisch oder degenerieren (Abb. 39 Schema 1 und 2). Die durch Teilung aus den T_2 -Prospermatogonien (oder T_1 -Prospermatogonien) hervorgehenden A-Spermatogonien stel-

len eine inhomogene Geschlechtszellpopulation dar (Hilscher und Hilscher 1976). Einige sind undifferenziert, andere dagegen differenziert und gleichen den differenzierten Spermatogonien der adulten Ratte. Um den 7. Lebenstag erscheinen bereits einige Im-Spermatogonien, um den 8. Lebenstag einige B-Spermatogonien und sogar schon ganz vereinzelt präleptotäne Spermatozyten. Die Ursache für diese frühzeitige Geschlechtszelldifferenzierung ist unbekannt (Hilscher und Hilscher 1976). Auch spielen die ersten differenzierten Geschlechtszellen beim Aufbau des Samenepithels keine Rolle, denn sie gehen zugrunde, wenn sie das Pachytänstadium erreicht haben (Abb. 39 Schema 3). Zwischen dem 15. und 18. Lebenstag scheint das Stammzellenreservoir aufgebaut zu sein, von dem die ständige Regeneration des Samenepithels ausgeht (Abb. 39 Schema 4). Während dieser Zeit stellen die Sertolizellen ihre Teilung ein, und das peritubuläre Leydigzellsystem beginnt aktiv zu werden (Passia et al. 1978). Zwischen dem 23. und dem 25. Lebenstag erscheinen die ersten Reifeteilungsfiguren und die ersten runden Spermatiden, um den 35. Lebenstag die ersten elongierten Spermatiden. Um den 38. Lebenstag enthalten sämtliche Kanälchenabschnitte Spermatiden. Um den 48. Lebenstag sind die ersten Spermatozoen in den Kanälchenlichtungen zu sehen. Zwischen dem 48. und 60. Lebenstag wird das Samenepithel vollständig ausgebildet.

Nach den Untersuchungen von Dulisch et al. (1979), die die Kinetik der männlichen Geschlechtszellen des Menschen zwischen der 26. Schwangerschaftswoche und dem 36. Lebensmonat untersuchten, beginnt die "frühe Spermatogenese" beim Menschen zwischen dem Zeitpunkt der

Geburt und dem 1. Lebensmonat.

Abb. 40 gibt den zeitlichen Verlauf der Geschlechtszellzahl pro Keimstrang- bzw. Tubulusquerschnitt wieder. Die Anzahl der Geschlechtszellen verringert sich von 300 pro 100 Querschnitte auf ungefähr 130 pro 100 Querschnitte im 2. Lebensjahr. Die größte Abnahme findet zwischen der 26. Schwangerschaftswoche und dem 1. Lebensmonat statt. Die Anzahl der Geschlechtszellen pro 100 Querschnitte nimmt in diesem Zeitabschnitt von 300 auf 200, d.h. um ein Drittel, ab. Die Abnahme der perinatalen Geschlechtszellen pro Keimstrang- bzw. Tubulusquerschnitt entspricht den Verhältnissen bei der Ratte, bei der gleichfalls perinatal eine ständige Abnahme der Geschlechtszellen pro Keimstrangquerschnitt beobachtet werden konnte. Als Ursache hierfür wurde eine vollständig aufgehobene Proliferation der T_1 -Prospermatogonien bei gleichzeitiger starker Stützzellproliferation gefunden (Hilscher und Hilscher 1976). Abb. 41 zeigt das Verhalten der Geschlechtszellen, zusammengefaßt in den Fraktionen der Prospermatogonien und Spermatogonien, zwischen der 26. Schwangerschaftswoche und dem 36. Lebensmonat. Während der prozentuale Anteil der Prospermatogonien an der Gesamtgeschlechtszellpopulation vom Zeitpunkt der Geburt bis zum 1. Lebensjahr steil abfällt, steigt der prozentuale Anteil der Spermatogonien in diesem Zeitabschnitt in gleichem Maße an. Dann erfolgen Abfall und Anstieg nur sehr langsam. Nach den Angaben von Wartenberg (1978) erscheinen die ersten T_1 -Prospermatogonien um den 85. Schwangerschaftstag und die ersten T_2 -Prospermatogonien um den 140. Schwangerschaftstag bzw. um die 20. Schwangerschaftswoche (Abb. 19). 6 Wochen später sollen diese beiden Zelltypen einen großen Teil der

Geschlechtszellpopulation ausmachen. Insgesamt wurden ab der 26. Schwangerschaftswoche 4 Typen von Geschlechtszellen identifiziert (Abb. 42). Der am häufigsten vertretene Typ erhielt die Bezeichnung X₁-Prospermatogonien (Abb. 42). Auf der Abnahme dieses Geschlechtszelltyps pro Querschnitt beruht im wesentlichen die Abnahme der Geschlechtszellen pro Querschnitt in der Zeit von der 26. Schwangerschaftswoche bis zum 1. Lebensjahr. Es liegt daher nahe, in diesem Geschlechtszelltyp ein Analogon zu den T₁-Prospermatogonien der Ratte zu sehen. Doch wäre es nach den bis jetzt vorliegenden morphologischen Kriterien und Daten noch verfrüht, diesen Geschlechtszelltyp als T₁-Prospermatogonien zu apostrophieren, so lange noch nicht der eindeutige Beweis erbracht worden ist, daß es sich hier um die Generation der "ameiotischen" Prospermatogonien handelt. Ein zweiter Typ - gekennzeichnet durch chromatindichte rundliche kleine Kerne und als "condensed nuclei Typ" bezeichnet - nimmt bis zur Geburt zu, um dann rasch wieder abzufallen (Abb. 42). Die Geschlechtszellen vom "condensed nuclei Typ" sind schwer einzuordnen. Dulisch et al. (1979) diskutieren vor allem zwei Möglichkeiten: Entweder soll es sich um degenerierende Prospermatogonien oder aber um sehr frühe X₁-Prospermatogonien handeln. Auch bei dem als X₂ bezeichneten Typ (Abb. 42) handelt es sich wahrscheinlich um X₁-Prospermatogonien, möglicherweise aber auch um den von Dulisch et al. als X₂ bezeichneten Prospermatogonientyp, dessen Kern Prophasenkernen ähnlich ist. Da der prozentuale Anteil der X₂-Prospermatogonien bis zum 1. Lebensjahr zunimmt (Abb. 42), während die anderen Prospermatogonientypen abnehmen, liegt der Gedanke nahe, in diesem Zelltyp ein Analogon zu den T₂-Prospermatogonien der Ratte zu sehen. Doch soll auch bei den X₂-Prospermatogonien zunächst eine endgültige Bezeichnung zurückge-

stellt werden. Wie aus Abb. 40 hervorgeht, erscheinen die ersten Spermatogonien zwischen dem Zeitpunkt der Geburt und dem 6. Lebensjahr. Es handelt sich hierbei um die 4 Typen A pale - Spermatogonien mit hellen Kernen -, d A pale - Spermatogonien mit dunkleren Kernen -, A dark - Spermatogonien mit dunklen Kernen und mehreren Nucleoli, die von hellen Höfen umgeben sind - und A long - Spermatogonien mit länglichen Kernen und breitem Kontakt mit der Basalmembran -, deren Interpretation als selbständiger Spermatogonientyp aber noch nicht als gesichert angesehen werden kann. Nach Dulisch et al. (1979) enthalten die Testes von Neugeborenen noch keine Spermatogonien, während in den Testes von einem Monat alten Säuglingen sämtliche Spermatogonien (mit Ausnahme der sehr seltenen A long Spermatogonien, die nur in einem der 3 Fälle erfaßt werden konnten) nachweisbar sind. Zusammengefaßt legen die von Dulisch et al. (1979) durchgeführten Untersuchungen den Schluß nahe, daß die "frühe Spermatogenese" beim Menschen um den 1. Lebensmonat einsetzen dürfte. Neuere Untersuchungen an "normalen" immaturren Testes vom Zeitpunkt der Geburt bis zur Pubertät haben u.a. Hösli (1971), Brandesky und Regele (1973), Seguchi und Hadziselimovic (1974) sowie Hadziselimovic (1977) durchgeführt. Hösli (1971) untersuchte hierbei 41 "normale" Testes und beschreibt, daß sich die Anzahl der "Spermatogonien" pro 50 Tubulusquerschnitte in "normalen" Testes von der Geburt bis zum Beginn der Pubertät mit 50 bis 150 pro 50 Tubulusquerschnitte als ziemlich konstant erweist. Seguchi und Hadziselimovic (1974) ermittelten in 18 Gewebeproben aus "normalen" Testes mit 50 bis 110 Spermatogonien pro 50 Tubulusquerschnitte in den entsprechenden Altersgruppen ähnliche Werte. Auch die von Brandesky und Regele (1973) angegebenen Daten für die Geschlechtszellzahl pro 50 Tubulusquerschnitte in den Testes

von Neugeborenen liegen mit 50 bis 120 ebenso wie die von Dulisch et al. (1979) angegebenen Werte in der gleichen Größenordnung. Der "Normbereich" von 50 bis 150 "Spermatogonien" pro 50 Tubulusquerschnitte in "normalen" Testes von 0 bis 10 Jahre alten Knaben wird vielfach auch von orthotopen (regelrecht liegenden) Testes erreicht, dessen Partner infolge Maldescensus testis dystop (an atypischer Stelle) liegt (Hedinger 1971; Hösli 1971; Hecker, Hienz und Mengel 1972). Die Untersuchungen von Stephan et al. (1978) ergaben, daß im Mittel die Spermatogonienzahl/Tubulusquerschnitt in orthotopen Testes in den Altersbereichen von 0 bis 4 und 4 bis 8 nur geringfügig unterhalb des "Normbereiches" liegen, von 8 bis 12 und 12 bis 16 Jahren sich dagegen innerhalb des "Normbereiches" befinden. Orthotope Testes können demnach als "bedingt normal" angesehen werden. Neben der quantitativen Erfassung der "Spermatogonienzahl" pro 50 Tubulusquerschnitte versuchten Stephan et al. (1978) auch die einzelnen Spermatogonientypen zu quantifizieren. Es wurde unterschieden zwischen X_1 - und X_2 -Prospermatogonien sowie zwischen A pale-, A dark-, A long- und B-Spermatogonien. Nur ca. 10 % der "Spermatogonien" ließen sich nicht einem bestimmten Typ zuordnen. Seguchi und Hadziselimovic (1974) fanden in dem von ihnen untersuchten Material fetale Spermatogonien bzw. Prospermatogonien bis zum 5. Lebensjahr. Im vorigen Material hingegen waren X-Prospermatogonien auch noch im 16. Lebensjahr nachzuweisen. Bei der Differenzierung der Spermatogonien in den orthotopen Testes wurde festgestellt, daß in den beiden Altersgruppen von 0 bis 4 und 4 bis 8 Jahren mehr A dark-Spermatogonien als A pale-Spermatogonien auftraten. Dies änderte sich jedoch in der folgenden, das 8. bis 12. Lebensjahr umfassenden Gruppe, in der die A pale Spermatogonien überwogen. In der Altersgruppe von 12 bis 16 Jahren erschienen schließlich beide Spermatogonientypen mit der gleichen Häufigkeit. Auch die Anzahl der B-Spermatogonien nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Die Werte in den orthotopen Testes nähern sich in der Pubertät denen der A pale und der A dark Spermatogonien.

5.2. Spermatogenese des Erwachsenen (bzw. der adulten Ratte)

Die Spermatogenese des Erwachsenen bzw. der adulten Ratte läßt sich unterteilen in die Spermatogoniogenese, die Spermatocytogenese und die Spermiogenese, die auch als Spermatohistogenese oder Spermatoteleose bezeichnet wird (Abb. 43).

Die Spermatogoniogenese ist definiert als der Abschnitt der Proliferation der Spermatogonien (Hilscher und Hilscher 1969). Während der Spermatogoniogenese finden zwei verschiedene Entwicklungsprozesse statt. Der 1. Entwicklungsprozeß führt zu einer ständigen Erneuerung des Stammzellen-Reservoirs, der 2. Entwicklungsprozeß leitet die Differenzierungsprozesse ein. Der 1. Entwicklungsprozeß, die ständige Erneuerung des Stammzellen-Reservoirs ist noch weitgehend unbekannt. Das trifft selbst für die Ratte zu (Abb. 44), deren Spermatogenese am meisten untersucht worden ist (v. Ebner 1888; Regaud 1900, 1901, 1909; Roosen-Runge 1950, 1951, 1952, 1955, 1962; Clermont 1952, 1962, 1967, 1972).

Clermont (1967, 1968) hat bei der Ratte ein Schema entwickelt, nach welchem die 4 hintereinander geschalteten Staubspermatogonien-Generationen A_1 , A_2 , A_3 und A_4 die Stammzellen darstellen. A-Spermatogonien sind Geschlechtszellen mit staubförmig verteiltem Chromatin, die früher als Staubspermatogonien bezeichnet wurden (Regaud 1900, 1901, 1909). Aus der letzten A-Spermatogonien-Generation, den A_4 -Spermatogonien, gehen durch Teilung entweder die noch weiter differenzierten Intermediärspermatogonien hervor oder aber A_1 -Spermatogonien, die weniger stark ausdifferenziert sind als die A_4 -Spermatogonien. Als Maß für die

Differenzierung wird die Menge an "Heterochromatin" angesehen, die eine Spermatogonie enthält (Monesi 1962). Neben diesen 4 Stammspermatogonien beschreibt Clermont eine weitere Spermatogonienart A_0 . Diese soll unter normalen Bedingungen nicht in den Regenerationsprozeß eingreifen und eine Reservepopulation darstellen.

Der 2. Entwicklungsprozeß ist dagegen - zumindest bei einigen Säugetierspezies - sehr gut untersucht und weitgehend bekannt. Bei der Maus und der Ratte z.B. (Abb. 43) entstehen durch Teilung aus einer A_1 -Spermatogonie 2 A_2 -Spermatogonien, aus 2 A_2 -Spermatogonien 4 A_3 -Spermatogonien, aus diesen 8 A_4 -Spermatogonien, aus diesen 16 Intermediärspermatogonien (kurz Im-Spermatogonien genannt) und aus den 16 Intermediärspermatogonien 32 B-Spermatogonien, die früher als Krustenspermatogonien bezeichnet wurden (Regaud 1900, 1901, 1909), da das Chromatin in Form von Krusten an der Kernmembran abgelagert oder im Karyoplasma verteilt erscheint.

Durch Teilung der B-Spermatogonien, welche die letzte Spermatogoniengeneration darstellen, entstehen die Spermatocyten 1. Ordnung (kurz als I-Spermatocyten bezeichnet). Rein theoretisch müßten aus einer A_1 -Spermatogonie 64 I-Spermatocyten entstehen. Wie Roosen-Runge (1955) jedoch zeigen konnte, geht ein beachtlicher Teil der männlichen Keimzellen zugrunde, und zwar vor allem dann, wenn die Zellen im Begriff sind, in die Mitose einzutreten.

Der nächste Abschnitt, die Spermatocytogenese, ist durch die Entwicklung der I- und II-Spermatocyten gekennzeichnet. Aus den zunächst sehr kleinen postmitotischen I-Spermatocyten entstehen schließlich die sehr großen I-Spermatocyten des Diakinesestadiums. Das Postmitosestadium schließt sich unmittelbar im Anschluß an die Rekonstruktionsphase an und ist durch einen "krustenförmigen" Aspekt gekenn-

zeichnet. Die I-Spermatocyten im Postmitosestadium erinnern mithin an B-Spermatogonien, nur daß sie wesentlich kleiner sind. Auch besitzen sie eine gewisse Ähnlichkeit mit Oocyten und T_1 -Prospermatogonien im Postmitosestadium. Auch im darauffolgenden Präleptotänstadium sehen die I-Spermatocyten B-Spermatogonien ähnlich. Am Ende des Präleptotänstadiums durchlaufen die I-Spermatocyten ihre S-Phase und treten nun in das folgende Leptotänstadium der meiotischen Prophase ein. Daran schließen sich das Zygotän-, Pachytän- und Diplotän- und schließlich das Diakinese-Stadium an. Es folgen die Metaphase, Anaphase, Telophase und Rekonstruktionsphase der 1. Reifeteilung, wobei die Rekonstruktionsphase schon zu den aus den I-Spermatocyten entstandenen II-Spermatocyten überleitet. Die II-Spermatocyten (Spermatocyten 2. Ordnung) treten in die Prophase der 2. Reifeteilung ein, nachdem sie die Interphase, auch Interkinese genannt, ohne DNA-Synthese durchlaufen haben. Sie sind somit die einzigen Zellen, die ohne eine S-Phase durchlaufen zu haben, in die Mitose eintreten.

Im letzten Abschnitt der Spermatogenese, der Spermiogenese, findet die Transformation der haploiden Spermatiden zu Spermatozoen statt. Diese Transformation ist durch ganz charakteristische Entwicklungsstadien gekennzeichnet, die Leblond und Clermont (1952) dazu benutzten, das sehr übersichtlich aufgebaute Samenepithel der Ratte in 14 Stadien zu ordnen (Abb. 45). Wie Courot, Hochereau-de-Reviere und Ortavant (1970) Clermont (1972) sowie Hilscher (1974) ausführen, lassen sich folgende Einzelheiten deutlich erkennen:

In Stadium I sind die neugebildeten Spermatiden zunächst durch einen kleinen runden Kern gekennzeichnet. Der Kerndurchmesser nimmt rasch zu. Gegen Ende dieses Stadiums wird das Golgifeld sehr deutlich sichtbar.

In Stadium II werden im Bereich des gut abgegrenzten Golgifeldes, das in der Nähe des Kerns liegt, kleine Granula gebildet, die sich mit der Perjodsäure-Schiff- bzw. PAS-Färbung gut darstellen lassen.

In Stadium III konfluieren diese Granula miteinander und bilden ein größeres kugelförmiges Körperchen, das sogenannte akrosomale Granulum, welches ganz in der Nähe des Kerns liegt.

In Stadium IV nimmt das akrosomale Granulum allmählich eine halbkugelförmige Gestalt an. Es liegt jetzt über dem vorderen Kernpol.

In Stadium V erscheint die sogenannte Kopfkappe, die sich um das akrosomale Granulum entlang der Kernmembran ausbreitet. Akrosomales Granulum und Kopfkappe werden als akrosomales System oder Akrosom bezeichnet. Das Akrosom ist stark PAS-positiv.

In Stadium VI bedeckt die Kopfkappe bereits ein Viertel bis ein Drittel des Kerns.

Am Ende des sehr langen Stadiums VII bedeckt die Kopfkappe etwa die Hälfte des Kerns.

In Stadium VIII hat sich die Mehrzahl der Spermatiden mit ihrem vorderen Kernpol und dem bedeckenden Akrosom der Basalmembran zugewandt. Die Spermatidenkerne zeigen jetzt erste Zeichen einer Abflachung und Elongation und wandern an die Zellperipherie.

In Stadium IX nimmt die Abflachung und Elongation der Spermatidenkerne etwas zu. Die ersten Anzeichen einer Kernasymmetrie sind zu erkennen.

In Stadium X wird die Elongation und Asymmetrie noch deutlicher, der Spermatidenkern wird dabei schmaler. Das akrosomale Granulum tritt jetzt an der Spitze des Kerns hervor. Das Akrosom reicht jetzt insgesamt bis zu den caudalen Abschnitten des Kerns.

In Stadium XI zeigt der jetzt stark elongierte Kern eine deutliche Krümmung. Das in Stadium X noch angenähert zylinderförmige akrosomale Granulum besitzt jetzt eine pyramidenförmige Gestalt.

In Stadium XII breitet sich das Akrosom über den dorsalen Abschnitt des Kerns aus. Der Spermatidenkern ist jetzt weniger stark gekrümmt, sehr schmal und stark anfärbbar. Die Spermatiden treten mit den Sertolizellen in Verbindung.

In Stadium XIII ist der Spitzenbereich des Spermatidenkerns gebogen und schwächer anfärbbar. Außerdem sind die Spermatidenkerne etwas kürzer als in Stadium XII.

In Stadium XIV sind die Spermatidenkerne nur noch etwa zwei Drittel so lang wie die Kerne in Stadium XII.

Wie bereits ausgeführt, dienten die geschilderten Veränderungen der Spermatiden als Grundlage für die Einteilung des Samenepithels der Ratte in 14 Stadien. Doch die Transformation der Spermatiden ist mit diesem 14. Stadium noch nicht abgeschlossen. Sie ist erst in der nächsten Keimzellschicht im Stadium VIII beendet.

Nach Clermont durchlaufen die Spermatiden in den Stadien I bis VIII fünf weitere Entwicklungsschritte und zwar Schritt 15 in Stadium I, Schritt 16 in Stadium II und III, Schritt 17 in Stadium IV und V, Schritt 18 in Stadium VI und Schritt 19 in Stadium VII und VIII.

In Stadium VI beginnen die Spermatiden in Richtung auf das Kanälchenlumen zu wandern.

In Stadium VII verlieren die Spermatiden den Kontakt zu den Sertolizellen und befinden sich ganz in der Nähe der Kanälchenlichtung. Der stark basophile Residualkörper erscheint.

In Stadium VIII werden die aus den Spermatiden hervorgegangenen Spermatozoen in die Lichtung abgegeben.

Inzwischen ist in den Stadien I bis VIII eine neue Generation von Spermatiden aufgetreten. Diese neue Generation mit rundlichen Kernen ist jeweils um eine Zyklusdauer jünger als die ältere Generation mit elongierten Kernen.

Clermont (1972) hat die wesentlichsten Ereignisse während der Spermiogenese in vier Phasen zusammengefaßt:

In der 1. Phase, der Golgiphase, die in den Stadien I bis III stattfindet, wird das akrosomale Granulum gebildet, entsteht aus einem der beiden Zentriolen das Flagellum.

In der 2. Phase, der Kappenphase, die in den Stadien IV bis VII stattfindet, wird die Kopfkappe am vorderen Kernpol gebildet, die sich allmählich über den cranialen Abschnitt des Kerns schiebt, wandern die Zentriolen an den unteren Kernpol, wächst das Flagellum in die Länge.

In der 3. Phase, der akrosomalen Phase, die in den Stadien VIII bis XIV stattfindet, wendet sich der vordere Kernpol mit dem bedeckenden Akrosom der Kanälchenmembran zu, wandert der Kern in die Zellperipherie, beginnt die zunehmende Kondensation des Chromatins,

bildet sich um das Flagellum im Bereich des sogenannten Mittelstücks ein dichter Mantel von Mitochondrien.

In der 4. Phase, der Reifungsphase, die in den Stadien I bis VIII stattfindet, wird die Bildung des Flagellums abgeschlossen, beendet der Kern die Kondensation des Chromatins und nimmt seine endgültige Gestalt an, wird der überwiegende Anteil des Cytoplasmas mit Hilfe der Sertolizellen vom eigentlichen Spermatozoon abgetrennt.

Da immer die gleichen Entwicklungsstadien der einzelnen Keimzellschichten innerhalb eines Kanälchenquerschnittes miteinander assoziiert sind, zeigen die aneinandergereihten Stadien I bis XIV nicht nur die aufeinanderfolgenden Entwicklungsschritte der Spermatiden, sondern auch die einzelnen Entwicklungsschritte der Spermatogonien und Spermatozyten.

Die Proliferation der differenzierenden Spermatogonien beginnt mit der Mitose der A_1 -Spermatogonien in Stadium IX. Es entstehen die A_2 -Spermatogonien, die in Stadium XII in die Mitose treten, danach die A_3 -Spermatogonien mit ihrer Mitose in Stadium XIV, die A_4 -Spermatogonien mit ihrer Mitose in Stadium I, die Intermediär-Spermatogonien mit ihrer Mitose in Stadium IV und schließlich die B-Spermatogonien. Von Generation zu Generation findet eine zunehmende Kondensation des Chromatins statt - vor allem an der Kernmembran. Um die früher üblichen Bezeichnungen zu gebrauchen: Aus den Staubspermatogonien werden nach mehreren Teilungen Krustenspermatogonien.

In Stadium VI treten die B-Spermatogonien als letzte Spermatogoniengeneration in die Mitose. Es entstehen die präleptotänen I-Spermatocyten, kleine Zellen, die den B-Spermatogonien zunächst sehr ähnlich sehen. Die präleptotänen I-Spermatocyten rücken allmählich in die nächst höhere Keimzellschicht und treten in Stadium IX in das Leptotänstadium der meiotischen Prophase.

Wie das Schema weiter zeigt, treten die I-Spermatocyten in Stadium XII in das Zygotänstadium, in welchem die von beiden Elternteilen stammenden Chromosomen beginnen, sich der Länge nach aneinanderzulegen. Mit dem Abschluß dieser Paarung in Stadium XIV ist das Pachytänstadium erreicht, das längste Stadium der meiotischen Prophase. Es nimmt fast eine ganze Zellschicht ein. Im Pachytänstadium findet eine allmähliche Volumenzunahme der I-Spermatocyten statt. Das Stadium XIIIa enthält diplotäne I-Spermatocyten, die durch die beginnende Längstrennung der gepaarten Chromosomen gekennzeichnet sind, das Stadium XIIIb I-Spermatocyten im Diakinese-Stadium, in dem der Nukleolus sich von den Chromosomen löst und auseinanderbricht und in dem sich die Chromosomen durch weitere Spiralisation verkürzen, das Stadium XIVa die Mitosen der I-Spermatocyten (1. Reifeteilung), das Stadium XIVb die sehr kurzlebigen II-Spermatocyten und das Stadium XIVc die Mitosen der II-Spermatocyten. In Abb. 45 ist auf die Unterteilung der Stadien XIII und XIV verzichtet worden.

Mit dem Abschluß der 2. Reifeteilung ist die Spermatocyto-genese beendet, und die Spermiogenese beginnt.

Mit dem vorliegenden Schema läßt sich zeigen, daß die Keimzellen vom Eintritt der A_1 -Spermatogonien in die Mitose im Stadium IX bis zur Ausschleusung der Spermatozoen im Stadium VIII insgesamt 4 Schichten passieren. Sie benötigen hierfür 4mal eine Zyklusdauer, d.s. etwa 52 Tage. Bei ihrer Wanderung zur Kanälchenlichtung durchlaufen die Keimzellen die gleichen Entwicklungsphasen, die in Längsrichtung nebeneinander angeordnet sind. Wegen dieses histotopographischen Verhaltens ist das längsgeschnittene Samenkanälchen der Ratte ein ideales Objekt, an dem man sämtliche Differenzierungsschritte während der Spermatogenese verfolgen kann: das rein statische histologische Bild vermittelt den Eindruck eines dynamischen Ablaufs. Die den Stadien entsprechenden Zellassoziationen im Längsverlauf des Samenkanälchens bezeichnet man nach Perey, Clermont und Leblond (1961) als "Segmente". In der Regel folgt entlang der Kanälchenwand ein Segment dem in der Entwicklungsphase nächsten, ... XIV-I-II-III-IV-V... "continuity of the segmental number", und zwar vom Rete testis aus dem nächst niedrigeren, ... V-IV-III-II-I-XIV..., "descent of the segmental order". Als "Welle" bezeichnet man den Abschnitt im Kanälchen, der von einem bis zum nächsten gleichen Segment reicht. Der Ausdruck "Welle" stammt von v. Ebner (1888), der sie wie folgt definierte: "Diese Thatsache der räumlichen Aufeinanderfolge der zeitlichen Entwicklungsstadien weist darauf hin, daß im Verlaufe eines Samenkanälchens die Spermatogenese nach Art einer Welle abläuft, das heißt so, daß jeder dem Verlaufe eines Samenkanälchens angehörige Abschnitt um ein Zeitmoment später denselben Entwicklungsprozeß beginnt, wie der vorhergehende, so daß auf einer gewissen Strecke, welche man einer Welle vergleichen könnte, alle Entwicklungsphasen vertreten sind."

Dieses idealisiert dargestellte Schema bedarf insofern einer Korrektur, als die Richtung der Welle eine Umkehr erfahren kann. Diese "Inversionen" können zu einem bleibenden oder nur vorübergehenden Wechsel der Wellenrichtung führen. Bei einem vorübergehenden Wechsel kommt es nach einer kürzeren oder längeren Strecke wieder zu einer Umkehr, so daß die ursprüngliche Wellenrichtung wiederhergestellt ist. Die bleibenden Inversionen liegen nach den Untersuchungen von Perey, Clermont und Leblond (1961) annähernd in der Mitte der mit beiden Enden im Rete testis mündenden Samenkanälchen und werden als "site of reversal" bezeichnet. Die vorübergehend auftretenden Inversionen werden dagegen "Modulationen" genannt. Nach den Untersuchungen von Perey, Clermont und Leblond, die feststellten, daß nur 20 % der Wellen keine "Modulationen" zeigen, beträgt die mittlere Wellenlänge 2,6 cm. Sie ermittelten ferner einen Durchschnitt von 12 Wellen pro Samenkanälchen.

Um die komplizierten Vorgänge im Ablauf der Spermatogenese des Erwachsenen bzw. der adulten Ratte zu verstehen, ist es erforderlich, Details über den Aufbau des Testis zu kennen. Der Testis des Erwachsenen bzw. der adulten Ratte setzt sich aus den Tubuli seminiferi sowie dem Interstitium zusammen und wird von der Tunica albuginea umgeben. Das interlobuläre Interstitium, das neben Gefäßen und Nerven die Lymphgefäße enthält (Möller et al. 1978), trennt mehrere in Läppchen angeordnete Tubuli seminiferi voneinander und verbindet als intertubuläres Interstitium die einzelnen Tubulusschlingen, die mit den Tubuli recti in das im Mediastinum testis gelegene Rete testis münden. Für den Untersucher empfiehlt sich die von der Düsseldorfer Arbeitsgruppe Biologie und Klinik der Reproduktion vorgenommene Einteilung in folgende Compartments anzuwenden (Abb. 46; 47):

- (1) das Geschlechtszellcompartment, bestehend aus
 - (a) dem basalen Compartment (Dym und Fawcett 1970),
das der Basalmembran anliegt bzw. an diese reicht und sich zusammensetzt aus den verschiedenen Spermatogonientypen und Interphase und Mitose sowie den prämeiotischen (postmitotischen und präleptotänen) I-Spermatocyten,
 - (b) dem adluminalen Compartment (Dym und Fawcett 1970),
das im Sertolizellcompartment verankert ist und sich zusammensetzt aus den leptotänen, zygotänen, pachytänen, diplotänen und diakinetischen I-Spermatocyten, den Mitosefiguren der 1. Reifeteilung, den II-Spermatocyten, den Mitosefiguren der 2. Reifeteilung sowie den runden und elongierten Spermatiden,
- (2) das Compartment der Sertolizellen, das durch FSH stimuliert wird und das Androgen bindende Protein bildet und das sich, entsprechend dem Geschlechtszellcompartment, aus einem basalen und adluminalen Teil zusammensetzt, deren Grenze durch einen schmalen Bereich aus "tight junctions" (Abb. 48) markiert wird (Dym und Fawcett 1970). Da die tight junctions einerseits einem Gürtel vergleichbar die einzelnen Sertolizellen umgeben und andererseits eine feste Verbindung zwischen den aneinandergrenzenden Sertolizellen darstellen, wird eine Diffusionsbarriere zwischen dem basal gelegenen und dem adluminal gelegenen Interzellularraum gebildet (Dym und Fawcett 1970),
- (3) das Compartment des sogenannten Grenzgewebes oder "boundary tissue", das die Samenkanälchen bzw. Tubuli seminiferi vom Interstitium abgrenzt, neben Fibrocyten myoide Zellen mit der Fähigkeit zur Kontraktion ent-

hält und eine bei den einzelnen Säugerspecies unterschiedlich stark ausgeprägte Diffusionsschranke darstellt (Bustos-Obregon 1976).

- (4) das Compartment der Leydigzellen, das durch LH bzw. ICSH und durch HCG stimuliert wird und sich nach neueren Untersuchungen möglicherweise aus zwei verschiedenen Systemen zusammensetzt, einem intertubulären und einem peritubulären (Passia et al. 1978, van Straaten 1977),
- (5) das interstitiell-extravasale Compartment (in Abb. 46 nicht dargestellt), das aus dem Interstitium minus Leydigzellen und Gefäßen besteht und vor allem fibrocytäre Elemente, Nervenfasern und Lymphspalten enthält,
- (6) das vasale Compartment, das sich aus den Kapillaren sowie den vor- und nachgeschalteten Gefäßabschnitten zusammensetzt.

Beim Erwachsenen sind die einzelnen Entwicklungsschritte der Geschlechtszellen erst von den B-Spermatogonien an bekannt. Über Anzahl und Stellenwert der einzelnen vorgeschalteten A-Spermatogonientypen sind sich die verschiedenen Autoren noch nicht einig. Von Clermont (1963, 1966, 1972) werden zwei Typen von A-Spermatogonien unterschieden: A dark und A pale, von Rowley, Berlin und Heller (1971) drei Typen: A long, A pale und A dark, von Schulze (1978) drei Typen: Typ A I, Typ A II und Typ A III.

Nach gängiger Meinung besitzen die A pale Spermatogonien einen deutlich ovalen, gleichmäßig hellen Kern, an dessen zarter glatter Kernmembran keine Chromatinablagerungen zu erkennen sind. Die Nucleolen sind meist halbmondförmig der Kernmembran angelagert. Bei elektronenmikroskopischer

Betrachtung finden sich im Cytoplasma Mitochondrien vom Cristae-Typ; Glykogenpartikel sind nicht nachweisbar (Wartenberg 1976).

Die A dark Spermatogonien weisen einen leicht ovalen, sehr dunklen Kern auf, der mehrere Nucleolen enthält und eine auffallend zentrale Aufhellung aufweist. Es finden sich keine Chromatinablagerungen an den Kernen. Bei elektronenmikroskopischer Betrachtung finden sich im Cytoplasma Mitochondrien vom tubulären Typ sowie Glykogenpartikel (Wartenberg 1976).

Die noch umstrittenen Spermatogonien vom Typ A long sollen einen langgestreckten, parallel zur Basalmembran orientierten, dunklen, feingranulierten Kern besitzen. Chromatinablagerungen an der Kernmembran sind nicht nachweisbar. Bei elektronenmikroskopischer Betrachtung finden sich Mitochondrien vom tubulären Typ sowie Glykogenpartikel (Wartenberg 1976).

Die Typen A I und A II von Schulze (1978) sind identisch mit den A pale und A dark Spermatogonien. Der Typ A III umfaßt die "nicht klassifizierbaren" Spermatogonien, d.s. zur Hauptsache Spermatogonien mit "wolkigem" Caryoplasma.

Es ist zur Zeit noch unklar,

1. welche der aufgeführten Spermatogonientypen die Stammzellen bzw. Stammspermatogonien sind, von denen die ständige Erneuerung des Samenepithels ausgeht,

2. in welcher Reihenfolge sie hintereinandergeschaltet sind,
3. wie viele Generationen von Spermatogonien unter den einzelnen Spermatogonientypen zusammengefaßt sind.

Punkt 3 betrifft vor allem die A pale Spermatogonien. Nach jüngsten Untersuchungen von Neubacher (1980) über die Größe von Gruppen unmittelbar benachbarter A pale Spermatogonien an einer von Holstein zur Verfügung gestellten lückenlosen Serie von 250 Semidünnschnitten einer Testisbiopsie setzen sich die A pale Spermatogonien aus mindestens drei verschiedenen Spermatogonientypen zusammen:

- (1) A pale Spermatogonien mit "homogenem" Caryoplasma,
- (2) A pale Spermatogonien mit "leicht heterogenem" Caryoplasma,
- (3) A pale Spermatogonien mit "stark heterogenem" Caryoplasma, die möglicherweise drei hintereinandergeschalteten Spermatogonientypen entsprechen. Da die A pale Spermatogonien mit "homogenem" Caryoplasma die Gruppen mit der geringsten Zellzahl, jene aber mit "stark aufgelockertem" Caryoplasma die Gruppen mit der größten Zellzahl aufweisen, schließt Neubacher, daß die drei "Generationen" in der aufgeführten Reihenfolge hintereinandergeschaltet sind. Ob es sich bei den A pale Spermatogonien tatsächlich um eine heterogene Zellpopulation handelt, die sich aus drei oder sogar aus noch mehr Generationen zusammensetzt, muß indessen durch weitere Untersuchungen geklärt werden und bleibt so lange eine zwar interessante aber unbewiesene Hypothese.

Die Spermatogonien vom Typ B - B-Spermatogonien - sind die unmittelbaren Vorläufer der I-Spermatocyten und stehen mit der Basalmembran durch einen relativ breiten Cytoplasmafortsatz in Kontakt. Sie besitzen einen annähernd runden, scharf konturierten Kern, der im Gegensatz zu den B-Spermatogonien vieler Säuger-species keine so starken Chromatinablagerungen an der Kernmembran zeigt. Der Nucleolus liegt zentral. Bei elektronenmikroskopischer Betrachtung finden sich im Cytoplasma Mitochondrien vom Cristae-Typ; Glykogenpartikel sind nicht nachweisbar (Wartenberg 1976).

Nicht, wie häufig postuliert wird, durch allmähliches Wachstum von Spermatogonien, die sich nicht mehr teilen, sondern durch Teilung der B-Spermatogonien entstehen die I-Spermatocyten, eine sehr langlebige Zellkategorie. Sie verlieren den anfangs noch vorhandenen Kontakt zur Kanälchenmembran sehr bald und werden in das adluminale Compartment aufgenommen. Die menschlichen I-Spermatocyten werden von vielen Untersuchern der Spermatogenese etwas stiefmütterlich behandelt. Dabei sind gerade Einzelheiten während der Entwicklung der I-Spermatocyten - wie z.B. die Entstehung von kleinen RNA-haltigen Nukleoli in der unmittelbaren Nachbarschaft von konstitutivem Heterochromatin (Schwarzacher 1976) u.U. von ausschlaggebender Bedeutung für die spätere Fertilität. Über die Spermiogenese - während der die Transformation der durch die beiden Reifeteilungen entstandenen Spermatiden zu Spermatozoen erfolgt - liegen dagegen zahlreiche Untersuchungen vor. So hat Holstein (1976) anhand elektronenmikroskopischer Untersuchungen acht gut faßbare Phasen der Spermatidenentwicklung beschrieben, die während

der langen Spermiogenese (auch Spermatohistogenese, Spermioteleose oder Spermatoteleose genannt) von den Geschlechtszellen durchlaufen werden (Abb. 49; 50).

In Phase 1, die unmittelbar an die 2. Reifeteilung anschließt, ist der Spermatidenkern annähernd rund (Beginn des Rundkernstadiums) und enthält einen bis zwei Nukleolen. Das Caryoplasma ist leicht granuliert. In einer Eindellung des Zellkerns, im Bereich des späteren oberen Kernpols, befindet sich das vom Golgiapparat gebildete Acrosombläschen mit randständig gelegenem elektronendichten Material, das der Kernmembran zugewandt ist. In der Nachbarschaft des Acrosombläschens befinden sich die beiden Centriolen, von denen das eine (später distal gelegene) bereits die Bildung des aus dünnen Mikrotubuli entstehenden Achsenfadens - Axonema - induziert hat. Die Mitochondrien befinden sich in der Zellperipherie.

In Phase 2 liegt das Acrosombläschen an dem einen (oberen), das Axonema bereits an dem anderen (unteren) Kernpol. Das Acrosombläschen hat an Ausdehnung zugenommen und bedeckt als Kappe eine große Fläche des oberen Kernabschnitts bis etwa zum "Äquator". Der entstehende Schwanz ist in der dem unteren Kernpol anliegenden Basalplatte, die als Teil, Bildungsprodukt oder Organisationsprodukt des proximalen Centriols gedeutet wird, verankert. Das Axonema geht vom distalen Centriol aus. Es verläuft annähernd in Fortsetzung der vom oberen zum unteren Kernpol ziehenden Kernachse und besteht aus zwei Zentralfilamenten und neun parallel zu diesen verlaufenden randständigen Doppelfilamenten. Unterhalb des distalen Centriols findet sich das Anulum, das aus elektronendichtem Material besteht und im proximalen Bereich des späteren Mittelstücks eine ringförmige Hülle um das Axonema bildet. Ein System aus Mikrotubuli, die annähernd parallel zum Axonema orientiert sind und dieses als weitlumige Manschette umgeben, zieht vom Rand des Acrosombläschens in das Zellinnere.

In Phase 3 grenzt das kappenförmig dem Kern aufsitzende Acrosom(bläschen), das jetzt vollständig von elektronen-dichtem Material ausgefüllt wird, unmittelbar an die darüber gelegene Zellmembran. Der Zellkern ist in seinem unteren Polbereich eingedellt. Unterhalb des Anulus, im proximalen Bereich des späteren Mittelstücks, zeigt die Schwanzhülle eine spindelige Auftreibung, den spindelförmigen Körper.

In Phase 4 zeigt der ovale Kern eine beginnende Elongation (Ende des Rundkernstadiums). Der spindelförmige Körper, der sich jetzt im Bereich des gesamten späteren Mittelstücks befindet, ist an seiner Innenseite mit Mikrotubuli besetzt, die in Form einer Spirale angeordnet sind. Weiter distal wird das Axonema von einer Hülle aus rippenförmigen elektro-nendichten Gebilden umgeben, aus denen die fibröse Hülle des entstehenden Hauptstücks gebildet wird.

In Phase 5 ist der Kern deutlich elongiert (Beginn des Elongationsstadiums), das Caryoplasma ist gegenüber den vorhergehenden Phasen stärker kondensiert. Der spindel-förmige Körper ist jetzt auf den mittleren und distalen Bereich des späteren Mittelstücks beschränkt und gewinnt Anschluß an die rippenförmigen Gebilde der fibrösen Hülle im Bereich des entstehenden Hauptstücks (Abb. 50).

In Phase 6 ist der spindelförmige Körper, der gegenüber der vorhergehenden Phase an Umfang deutlich abgenommen hat und auch weniger Mikrotubuli enthält, auf den distalen Bereich des entstehenden Mittelstücks beschränkt. Gleich-zeitig haben sich die rippenförmigen Gebilde der fibrösen Hülle im Bereich des entstehenden Hauptstücks verdickt. Die Mitochondrien liegen immer noch peripher.

In Phase 7 ist der spindelförmige Körper verschwunden, der Anulus ist aus dem proximalen Bereich des entstehenden Mittelstücks in den Bereich zwischen entstehendem Mittelstück und Hauptstück gewandert, wo er seine endgültige Position einnimmt. Die Mitochondrien beginnen sich um das Axonema zu formieren, um die Mitochondrienhülle des entstehenden Mittelstücks zu bilden.

In Phase 8 befindet sich die Spermatide kurz vor ihrer Trennung aus dem Verband des Samenepithels. Sie zeigt sämtliche Charakteristika des Spermatozoon, das auch Spermie genannt wird: Der Zellkern zeigt eine lanzenförmige Gestalt und wird vom Acrosom bedeckt. Das Caryoplasma ist stark kondensiert. Der Schwanz setzt sich zusammen aus der Halsregion mit den beiden Centriolen und deren Abkömmlingen, dem Mittelstück mit den mantelförmig um das Axonema angeordneten Mitochondrien und dem aus dem Anulus hervorgegangenen Schlußring sowie dem Hauptstück, das aus einem proximalen und distalen Teil besteht.

Das Samenepithel der meisten Mammalia setzt sich aus mehreren aufeinanderfolgenden konzentrisch angeordneten Zellschichten zusammen. Neben dieser horizontalen Anordnung der aufeinanderfolgenden Zellschichten zeigt das Samenepithel eine vertikale, von der Basalmembran zur Kanälchenlichtung orientierte Gliederung in Form von Zellassoziationen. Eine Zellassoziation ist ein Gewebsverband, der dadurch gekennzeichnet ist, daß die Entwicklungsphasen, in denen sich die Geschlechtszellen befinden, genau aufeinander abgestimmt sind (Abb. 45). Da das Samenepithel von 4 bzw. 5 aufeinanderfolgenden Schichten gebildet wird,

setzt sich auch eine Zellassoziatio n aus 4 bzw. 5 Schichten von Geschlechtszellen zusammen. Diese befinden sich jeweils in einer ganz bestimmten Entwicklungsphase und sind in der Vertikalen so miteinander assoziiert, daß sie stets nur in dieser einen Kombination vorkommen, d.h. daß sie ein in den Samenkanälchen immer wieder auftretendes, stets gleich bleibendes Phasenmuster der Geschlechtszellen bilden. Bei der Ratte haben Leblond und Clermont (1952 a, b) anhand der vorliegenden verschiedenen Zellassoziatio nen die Spermatogenese in 14 Stadien unterteilt, die z.T. ihrerseits in Unterstadien gegliedert werden (Abb. 45).

Das Samenepithel des Menschen und - wie Leidl und Waschke (1970) hervorgehoben haben - auch das Samenepithel der Menschenaffen - sind nicht so übersichtlich gegliedert wie das der Ratte und anderer Säugetiere (Abb. 51). Die verschiedenen Stadien entsprechen nicht - wie bei der Ratte und anderen Mammalia - Segmenten und sind nicht in Form einer "Welle" angeordnet (Abb. 51; 52; 53). Auch zeigen die Querschnitte der Samenkanälchen des Menschen und der Menschenaffen keinen einheitlichen Aufbau (Abb. 51): Die einzelnen Zellassoziatio nen sind willkürlich aneinandergereiht (Abb. 51; 53). Nach den Angaben von Clermont (1963, 1972) enthalten die einzelnen Querschnitte durchschnittlich 3 Zellassoziatio nen. Insgesamt unterscheidet Clermont 6 Assoziatio nen, die analog zu den 14 Stadien der Ratte die Grundlage für 6 von ihm aufgeführten Stadien des menschlichen Samenepithels darstellen. Clermont (1963) weist nachdrücklich darauf hin, daß es zahlreiche Abweichungen von den 6 regulären Stadien gibt.

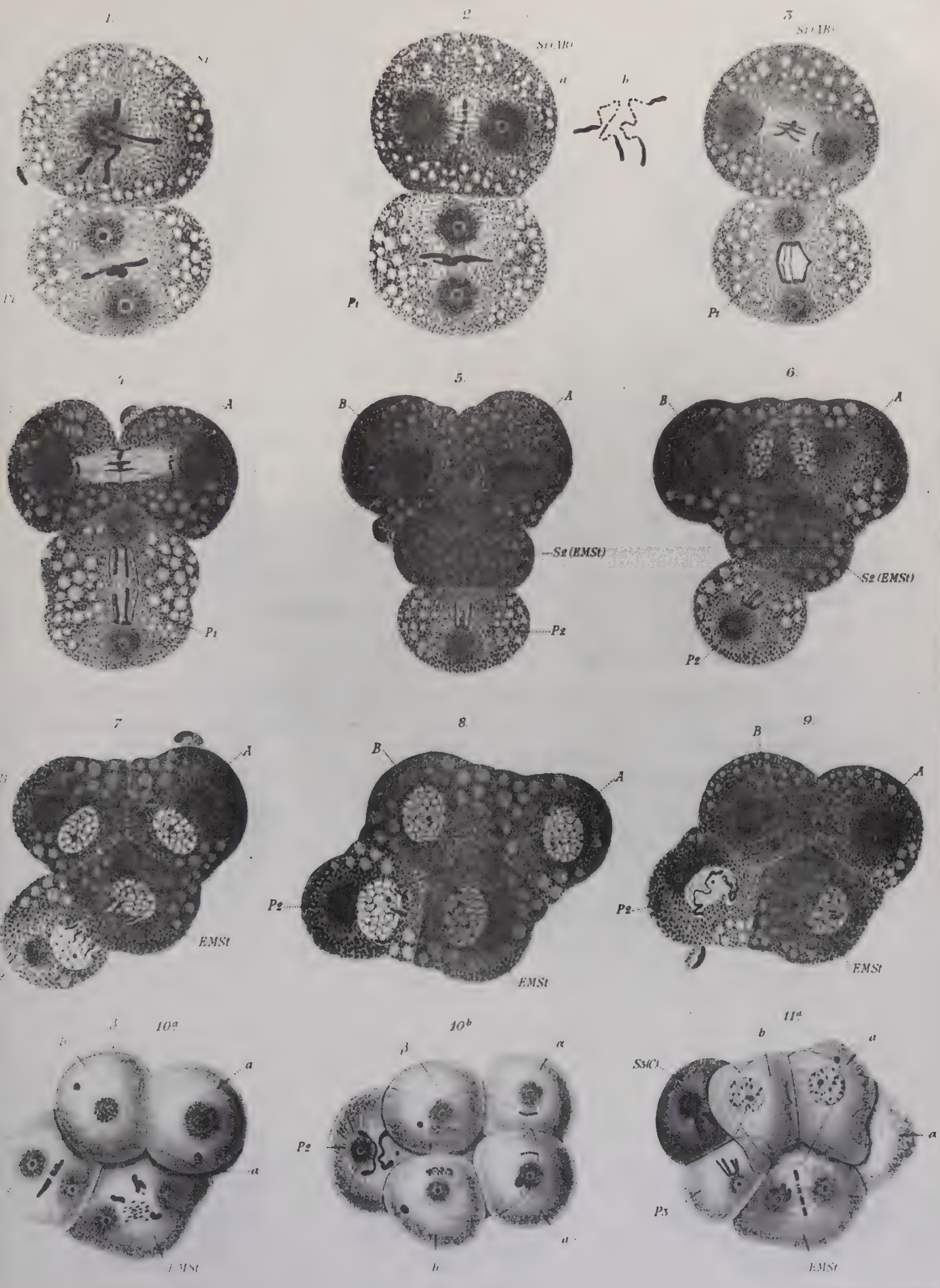
1. sind die Bezirke, welche ein Stadium repräsentieren, meistens so klein, daß es leicht zu Überschneidungen zwischen 2 aneinandergrenzenden Stadien kommen kann. Zonen, die sich aus solchen, von Clermont heterogen genannten Zellassoziationsen zusammensetzen, werden häufig beobachtet und tragen zu der dann offensichtlichen Desorganisation des histologischen Bildes des Samenepithels bei;
2. fehlt in einem Stadium mitunter eine ganze Zellschicht, z.B. die Schicht der pachytänen Spermatocyten, ja mitunter fehlen sogar 2 Zellschichten;
3. zeigen Zellassoziationsen eines Stadiums eine größere Variabilität als bei der Ratte oder anderen Säugtieren, so daß z.B. das Stadium VI leptotäne statt zygotäner Spermatocyten enthält oder das Stadium IV oder sogar V präleptotäne statt leptotäner Spermatocyten.

Mit den übrigen Mammalia haben Mensch und Menschenaffe aber immerhin gemein, daß die Zellen einer Schicht eines Gewebsverbandes - mag dieser nun der Bezeichnung Assoziation gerecht werden oder nicht - synchronisiert sind. Diese "Synchronisation" wird auf "interzelluläre Brücken" zwischen den Geschlechtszellen einer Schicht zurückgeführt (Dym und Fawcett 1971) und als Indiz für die Abstammung der synchronisierten Geschlechtszellen der betreffenden Schichten von einer gemeinsamen Ausgangszelle gewertet. Der im Vergleich zu den übrigen Mammalia unübersichtliche Aufbau des menschlichen Samenepithels hat dazu beigetragen, daß der "Stellenwert" der verschiedenen A-Spermatogonientypen in der "Proliferationskette" bisher nicht festgestellt werden konnte.

Tafel I.

Hinsichtlich der Farben- und Buchstabenbezeichnung vergl. Kapitel III.

- Fig. 1—3. Zweizelliges Stadium. S_1 (AB), gelb, die Ursomazelle I. Ordnung (primärer Ektoblast).
- „ 4. Uebergang vom zweizelligen zum vierzelligen Stadium.
- „ 5. Vierzelliges Stadium in T-Form. S_2 ($EMSt$) blau, die Ursomazelle II Ordnung (Entoblast, Mesoblast und Stomatoblasten).
- „ 6 u. 7. Drehung des Längsbalkens.
- „ 8 u. 9. Vierzelliges Stadium nach Erreichung der Rautenform.
- „ 10. Stadium von 6 Zellen, in a von rechts, in b von der Dorsalseite.
- „ 11a. Stadium von 7 Zellen, von rechts gesehen. S_3 (C), englischrot, die Ursomazelle III. Ordnung (sekundärer Ektoblast).

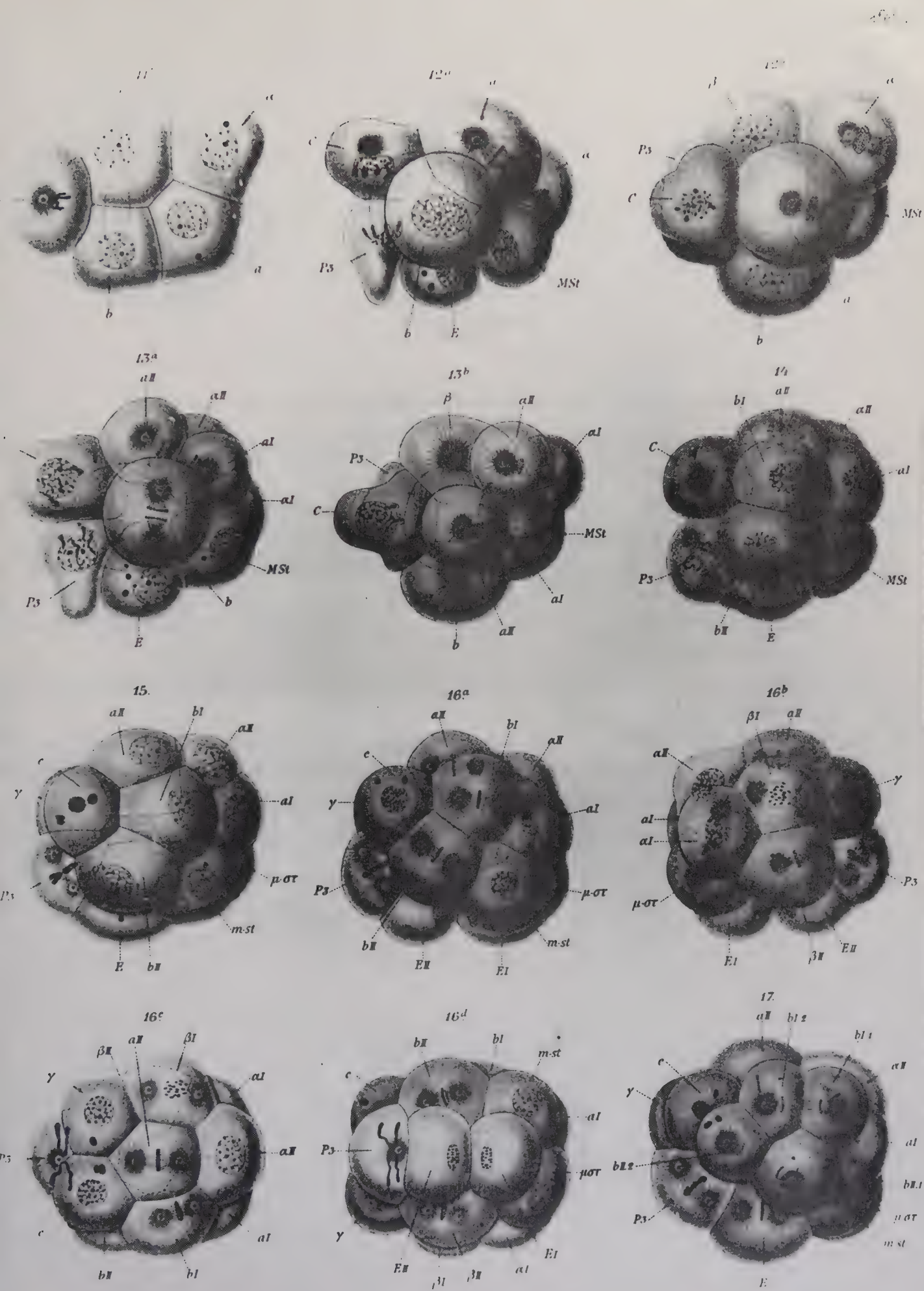


Tafel II.

Hinsichtlich der Farben- und Buchstabenbezeichnung vergl. Kapitel III.

Fig. 11b. Das gleiche Objekt, von der Dorsalseite.

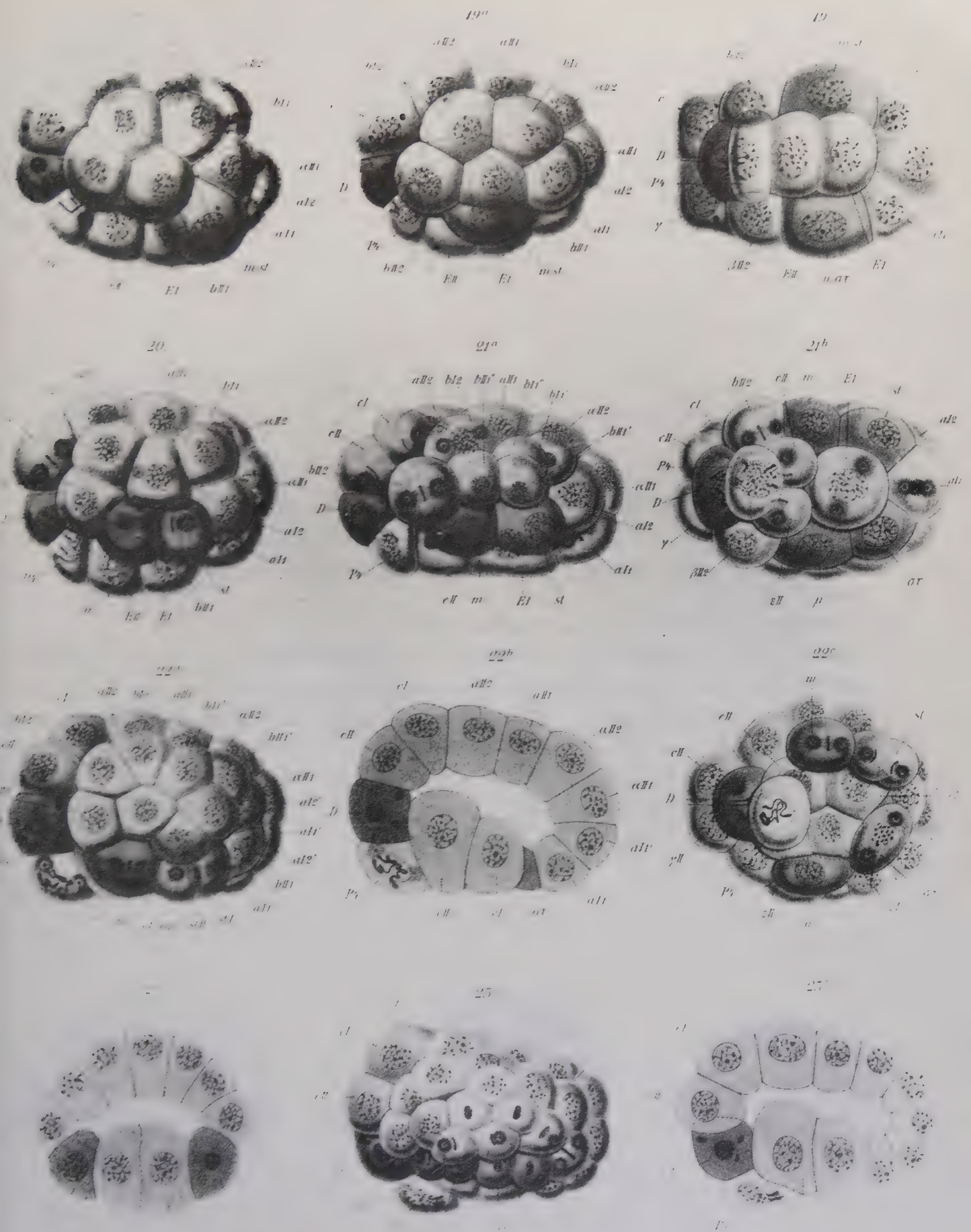
- „ 12. Stadium von 8 Zellen, in a von rechts, in b von der Dorsalseite. Scheidung des Entoblastes (*E*), hellblau, von der Urzelle des Mesoblastes und der Stomatoblasten (*MSt*), dunkelblau.
- „ 13. Stadium von 10 Zellen, in a von rechts, in b von der Dorsalseite.
- „ 14. Stadium von 12 Zellen, von der rechten Seite gesehen.
- „ 15. Stadium von 14 Zellen, desgl.
- „ 16. Stadium von 15 Zellen, in a von rechts, in b von links, in c von der Dorsalseite, in d von der Ventralseite. Zwei hintereinander gelegene Entoblastzellen, davor ein rechter und linker Meso-Stomatoblast.
- „ 17. Stadium von 18 Zellen, von rechts gesehen.



Tafel III.

Hinsichtlich der Farben- und Buchstabenbezeichnung vergl. Kapitel III.

- Fig. 18. Stadium von 24 Zellen. S_4 (D), braun, die Ursomazelle IV. Ordnung (tertiärer Ektoblast).
- „ 19. Zellenzahl unverändert, in a von rechts, in b von der Ventralseite. Die Meso-Stomatoblasten haben sich getrennt und sind nach hinten verschoben.
- „ 20. Ansicht von rechts. Teilung der Zelle mst in die rechte Urmesoblastzelle (m), rotblau, und in den rechten Stomatoblasten (st), grünblau.
- „ 21. Etwas späteres Stadium, in a von rechts, in b von der Ventralseite. Vermehrung des Entoblasten von 2 auf 4 Zellen.
- „ 22. Embryo, in a von rechts, in b im optischen Medianschnitt, in c von der Ventralseite, in d im optischen Querschnitt dargestellt.
- „ 23. Embryo, in a von rechts, in b im optischen Medianschnitt dargestellt. Die Zellen P_4 und D beginnen sich von hinten her über den Entoblast zu schieben. Auf jeder Seite 2 Mesoblastzellen und 2 Stomatoblasten gebildet.

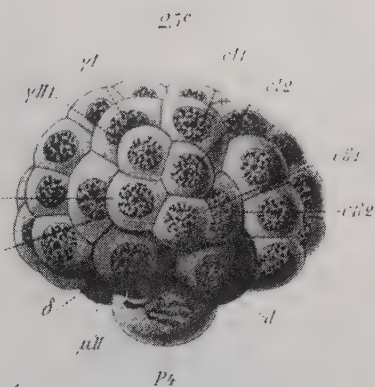
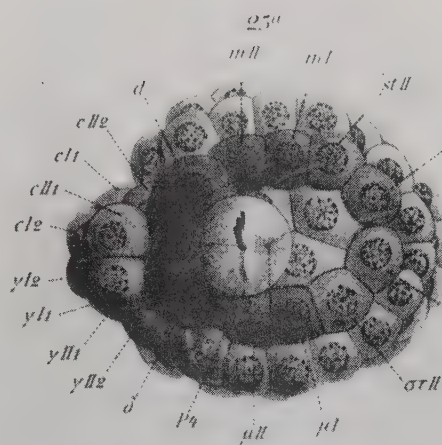
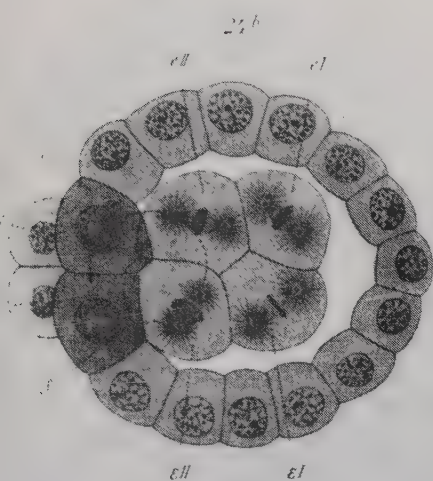
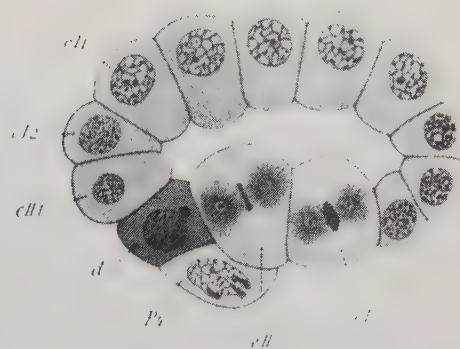
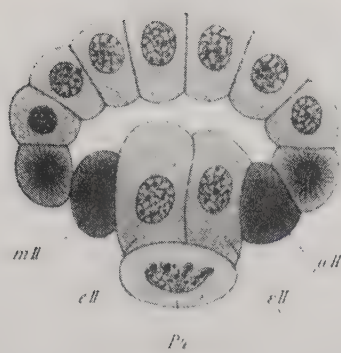
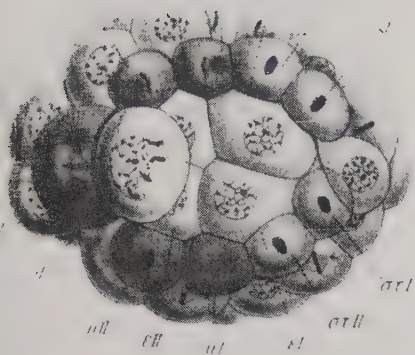


Tafel IV.

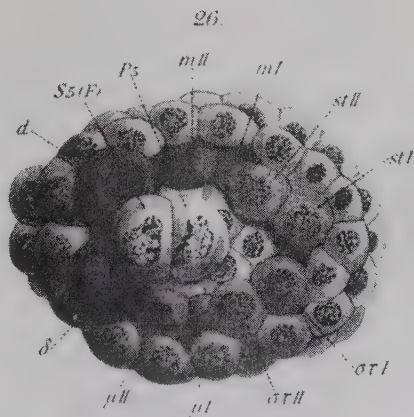
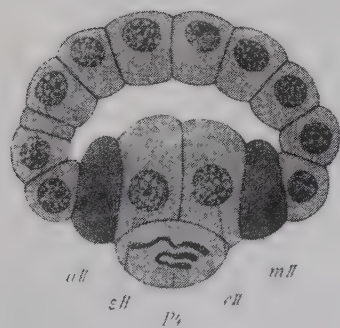
Hinsichtlich der Farben- und Buchstabenbezeichnung vergl. Kapitel III.

Fig. 23 c u. d. Der gleiche Embryo, in c im optischen Querschnitt, in d von der Ventralseite.

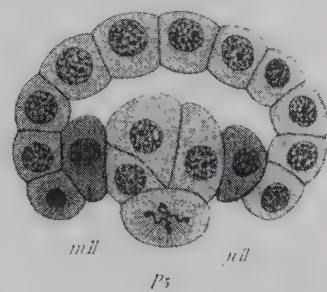
- „ 24. Ähnliches Stadium, in a im optischen Medianschnitt, in b im optischen Horizontalschnitt. Teilung der 4 Entoblastzellen.
- „ 25. Etwas späteres Stadium, in a von der Ventralseite, in b im optischen Querschnitt, in c von hinten. Der Entoblast und Mesoblast beginnen in die Tiefe zu treten.
- „ 26. Ventralansicht. Die hinteren Stomatoblasten beginnen den in die Tiefe tretenden Mesoblast zu überlagern. S_6 (F), karminrot, die Ursomazelle V. Ordnung (quartärer Ektoblast).
- „ 27. Optischer Querschnitt durch ein ähnliches Stadium.
- „ 28. Embryo, in a im optischen Horizontalschnitt, in b von der Bauchseite, in c im optischen Querschnitt dargestellt. Jederseits 4 Stomatoblasten gebildet, in der Tiefe der a 8 Zellen gebildete Entoblast, flankiert von den beiden vierzelligen Mesoblastenstreifen.



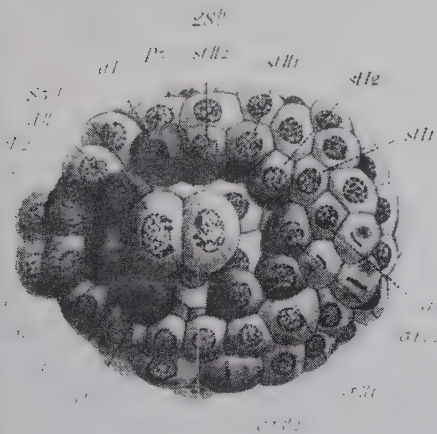
25b



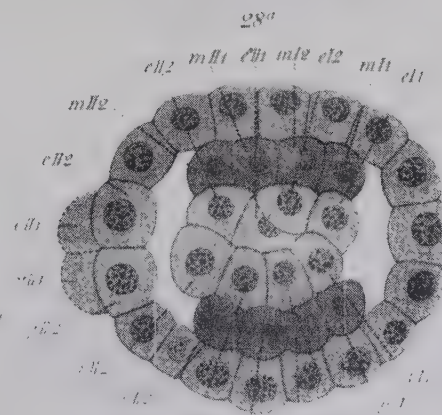
27



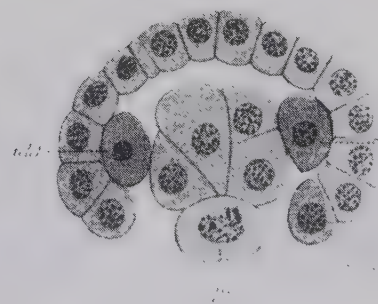
28b



28a



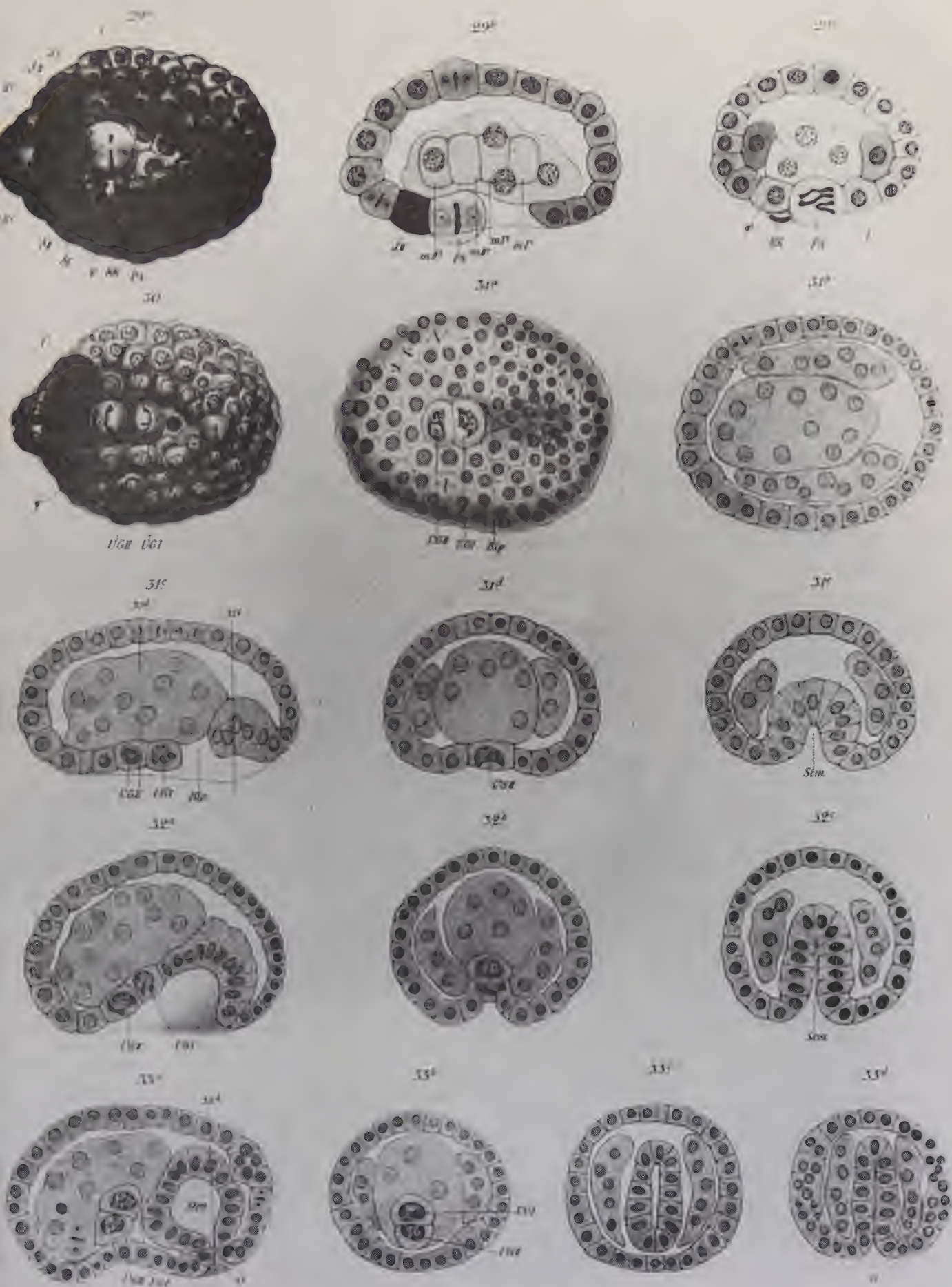
28c



Tafel V.

Hinsichtlich der Farben- und Buchstabenbezeichnung vergl. Kapitel III.

- Fig. 29. Embryo, in a von der Bauchseite, in b im optischen Medianschnitt (mit den Konturen der rechten Mesoblastzellen), in c im optischen Querschnitt dargestellt. Die Ursomazelle S_5 (F) geteilt in f und φ . Die Stammzelle P_5 in Teilung begriffen zur Bildung der beiden Urogeschlechtszellen. Abnormerweise 3 Schleifen.
- „ 30. Ventralansicht. Die beiden Urogeschlechtszellen (UGI und $UGII$) soeben gebildet.
- „ 31. Embryo kurz vor Schluß des Blastoporus, in a von der Bauchseite, in b im optischen Horizontalschnitt, in c im optischen Medianschnitt, in d im Querschnitt durch die hintere Urogeschlechtszelle, in e im Querschnitt durch das Stomatodäum dargestellt.
- „ 32. Optische Schnitte durch einen älteren Embryo, Schnittführung wie in der vorhergehenden Reihe. Verlagerung der Urogeschlechtszellen ins Innere.
- „ 33. Optische Schnitte durch einen Embryo, bei dem die ursprünglich langgestreckte Stomatodäumöffnung sich zum Mund (o) verengert hat. Die Urogeschlechtszellen vollständig vom Ektoblast überwachsen. a Medianschnitt, b Querschnitt in der Höhe der Urogeschlechtszellen, c durch den hinteren Bereich des Stomatodäums, d durch den Mund.



Tafel VI.

Hinsichtlich der Buchstabenbezeichnung vergl. Kapitel III.

Fig. 34–42. Variationen des Diminutionsvorganges.

- „ 43. Stadium von 7 Zellen, in a von rechts, in b bei dorsaler Ansicht; zeigt die Bewegung der Zelle gegen S_3 (C).
- „ 44. Stadium von 6 Zellen, in a von rechts, in b bei dorsaler Ansicht. Abnorme (inverse) Stellung der 4 primären Ektoblastzellen.
- „ 45. Sechszelliges Stadium in dorsaler Ansicht. Nur ein Richtungskörper mit 2 Chromosomen gebildet. Infolgedessen in P_2 3 Schleifen, in $EMSt$ 6 abgeworfene Schleifenenden.

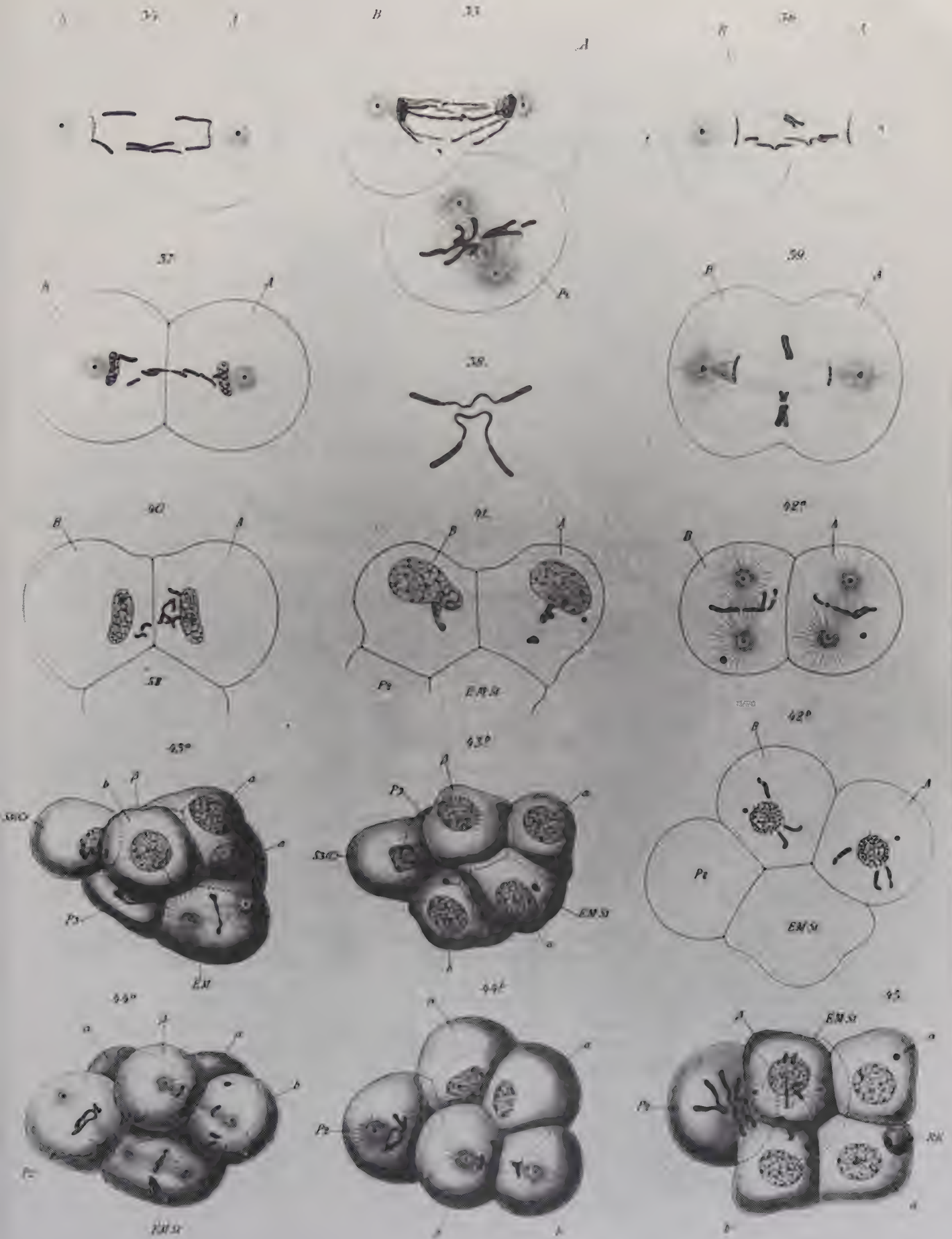


Abb. 1

Zeitlich aufeinanderfolgende Schritte der Sexualdifferenzierung und Möglichkeiten der Störung;
nach Neumann (1977).

Abb. 2

Schema der Keimbahn; nach Starck (1975). Das wichtigste Glied in der Keimbahnkette ist die Cygote (in der Abbildung sind die Cygoten durch kleine, scharf konturierte Kreise dargestellt). Von der Cygote leiten sich sowohl die weiteren Keimbahnzellen ab als auch die somatischen Zellen des jeweiligen Keimbahnträgers.

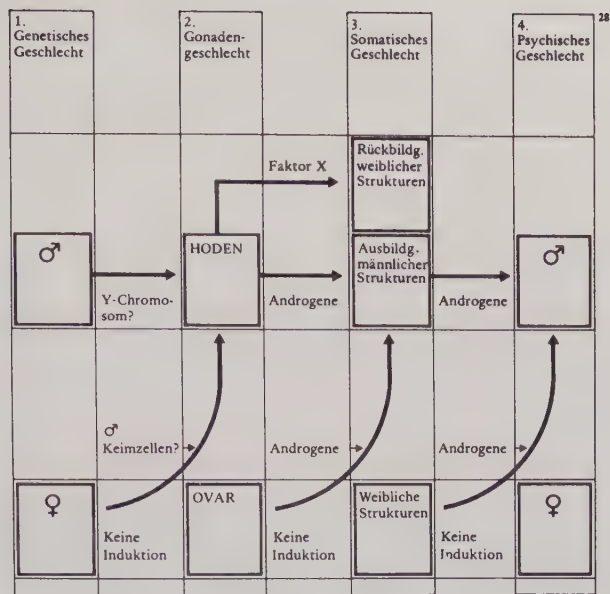


Abb.1

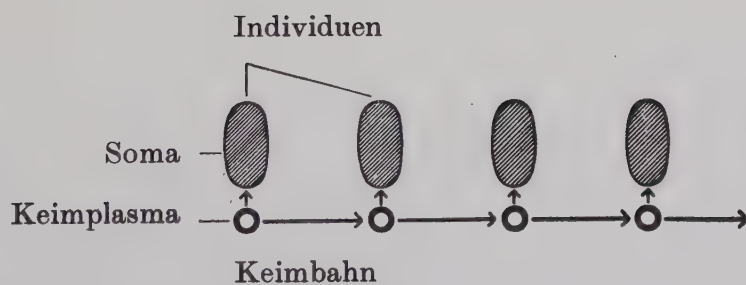


Abb.2

Abb. 3

Fig. I. auf Seite 6 der Arbeit "Die Entwicklung von *Ascaris megalocephala* mit besonderer Rücksicht auf die Kernverhältnisse" von Theodor B o v e r i (1899). Beschreibung der Figur im Text.

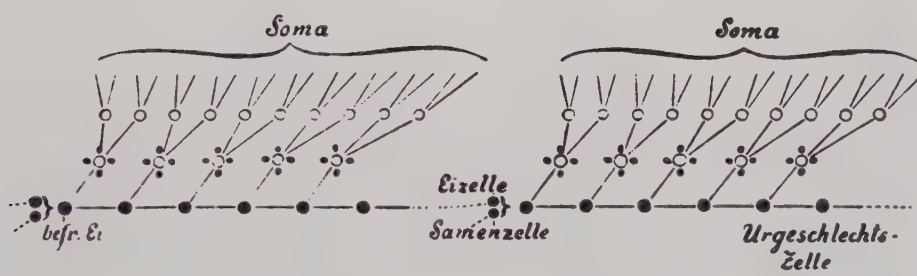


Abb. 3

Abb. 4

Schema der Keimbahn nach W. Hilscher: Die befruchteten Eizellen - weibliche (links) wie männliche (rechts) - teilen sich fortgesetzt. Es entstehen sowohl Geschlechtszellen (kleinere dunkle Kreise) als auch somatische Zellen (kleinere helle Kreise). Der progametogene Abschnitt der Keimbahn mit den Vorgeschlechtszellen ist durch zwei dick ausgezogene Linien gekennzeichnet. Während dieses Abschnitts werden die Keimbahndeterminanten in den hintereinandergeschalteten Vorgeschlechtszellen in zunehmendem Maße angereichert ($\odot \longrightarrow \bullet \longrightarrow \bullet$), bis schließlich die Geschlechtszellen ($\bullet$) entstanden sind. Im vorliegenden Schema setzt sich der progametogene Abschnitt aus drei Vorgeschlechtszellen bzw. drei Zell-Folgen zusammen. Nach drei Teilungen der befruchteten Eizelle sind eine Geschlechtszelle und sieben somatische Zellen entstanden. Durch weitere, fortgesetzte Teilungen entstehen die verschiedenen, hintereinandergeschalteten Geschlechtszellen und somatische Zellen, die das Individuum bilden (großer heller Kreis). Das Individuum umgibt als schützender "Träger" die Geschlechtszellen. Aus der Vereinigung einer weiblichen mit einer männlichen Geschlechtszelle entsteht eine neue befruchtete Eizelle usw. Im vorliegenden Schema ist die Keimbahn nur beim weiblichen und nicht beim männlichen Geschlecht kontinuierlich von Individuum zu Individuum dargestellt worden, um zu berücksichtigen, daß in den meisten Fällen keine Schwester-Bruder-Paarung vorliegt. Ebensogut hätte die Keimbahn beim männlichen Geschlecht von Individuum zu Individuum kontinuierlich dargestellt werden können und beim weiblichen nicht.

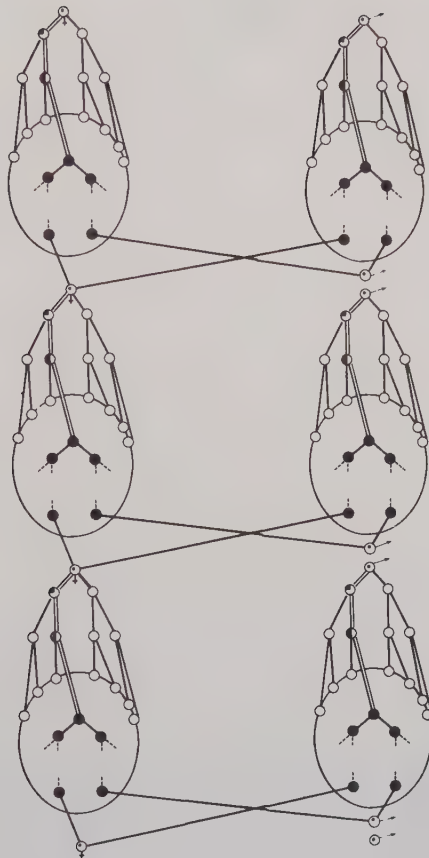


Abb.4

Abb. 5

Schema der Frühentwicklung des befruchteten Insekten-eis, modifiziert von W. Hilscher nach Houillon (1969) und Davidson (1970). Das Keimplasma mit den Keimbahndeterminanten liegt im Bereich eines der beiden Eipole. UV-Bestrahlung dieses Pols führt zu intakten, aber sterilen Individuen (Geigy 1931; Houillon 1969).

Abb. 6

Schema der Frühentwicklung des befruchteten Froscheis modifiziert von W. Hilscher (1979) nach Houillon (1969) und Davidson (1970). Das Keimplasma mit den Keimbahndeterminanten liegt am unteren, "vegetativen" Pol. Die sich dort entwickelnden "prospektiven Urkeimzellen" sind identisch mit den "Vorgeschlechtszellen" des progametogenen Abschnitts der Keimbahn. UV-Bestrahlung des vegetativen Pols führt zu intakten, aber sterilen Individuen (Bounoure 1935; 1937; Smith 1966).

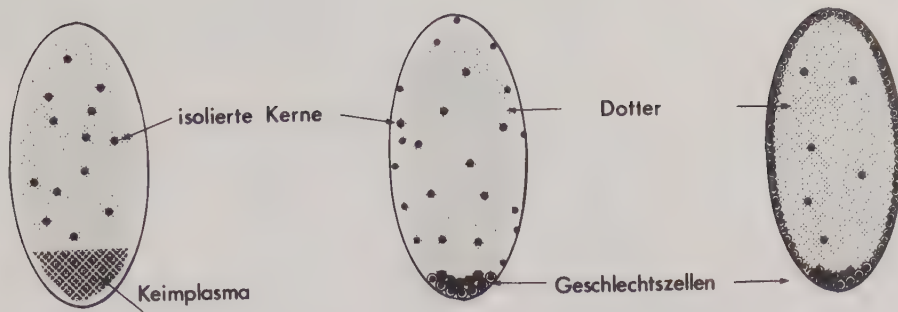


Abb.5

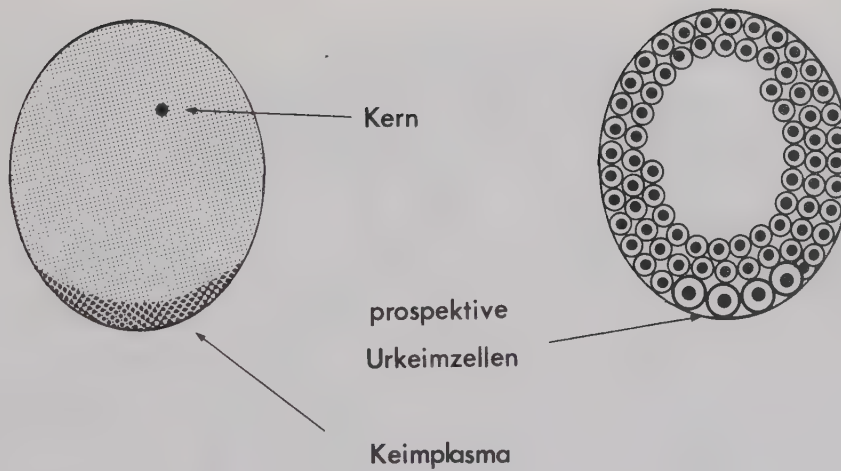


Abb.6

Abb. 7

Außerhalb, vor dem eigentlichen Embryo, in der sogenannten mesodermfreien Sichel gelegene Geschlechtszellen der Vögel. Von W. Hilscher modifiziertes Schema nach Houillon (1969), Starck (1975) und Swift (1914).

Abb. 8

Außerhalb des eigentlichen Embryos gelegene PGC des Menschen, die später in die innerhalb des Embryos gelegene Gonadenanlage einwandern. Die dabei zurückgelegte Strecke wird von vielen Autoren - zu Unrecht - als Keimbahn bezeichnet; nach Starck (1975).

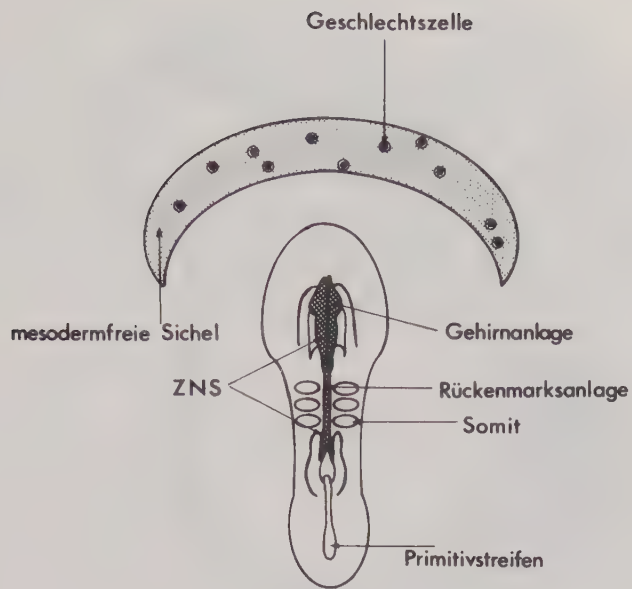


Abb. 7

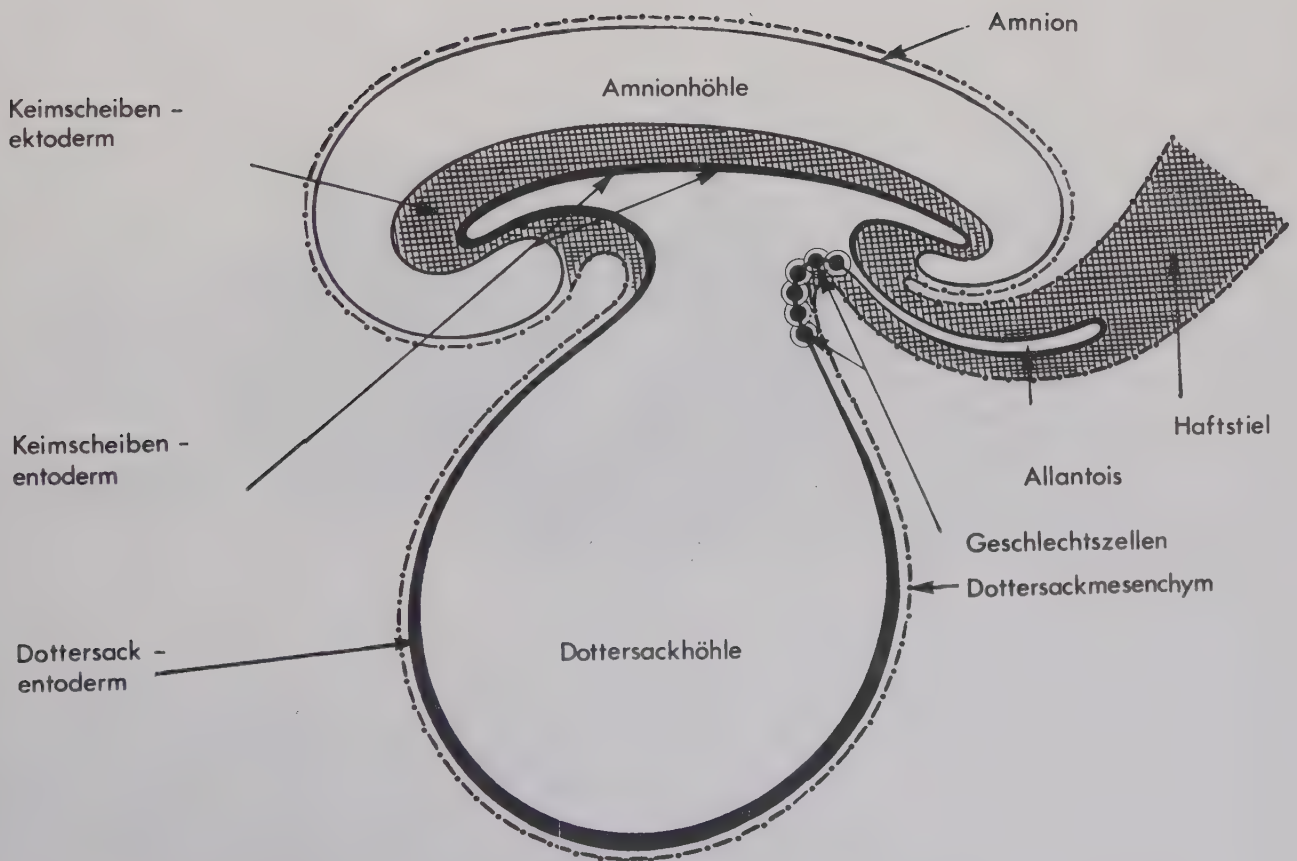


Abb. 8

Abb. 9

Fig. 1 der Arbeit "Migration of the germ cells of human embryos from the yolk sac to the primitiv gonadal folds" von Emil W i t s c h i (1948).

Zeichnerische Rekonstruktion eines 3 mm langen menschlichen Embryos mit 16 Somiten. Die PGC (schwarze Punkte) liegen im ventralen Abschnitt des Hinterdarms und der angrenzenden Dottersackregion.

Abb. 10

Fig. 9 aus derselben Arbeit von Witschi wie Figur 1 bzw. Abb. 9. Zeichnerische Rekonstruktion eines 4,2 mm langen menschlichen Embryos mit 32 Somiten. Die PGC liegen z.T. noch im Bereich des Entoderms (größere schwarze Punkte), z.T. befinden sie sich bereits im Mesenterium. Auch außerhalb des Embryos, an "falschen" Stellen, befinden sich je eine Zellgruppe, und zwar im Bereich des Haftstiels, in unmittelbarer Nachbarschaft der Allantois, sowie im Bereich des Dottersackstiels.



Abb. 9



Abb. 10

Abb. 11

Fig. 24 aus derselben Arbeit von Witschi wie Fig. 1.
Zeichnerische Rekonstruktion eines 5,5 mm langen
menschlichen Embryos mit 38 Somiten. Die in die
Gonadenanlagen wandernden PGC sind durch weiße Punkte
dargestellt.

Abb. 12

Fig. 30 aus derselben Arbeit von Witschi wie Fig. 1.
Zeichnerische Rekonstruktion eines 8 mm langen Embryos.
Die in die Gonadenanlage eingewanderten PGC sind durch
schwarze Punkte dargestellt.

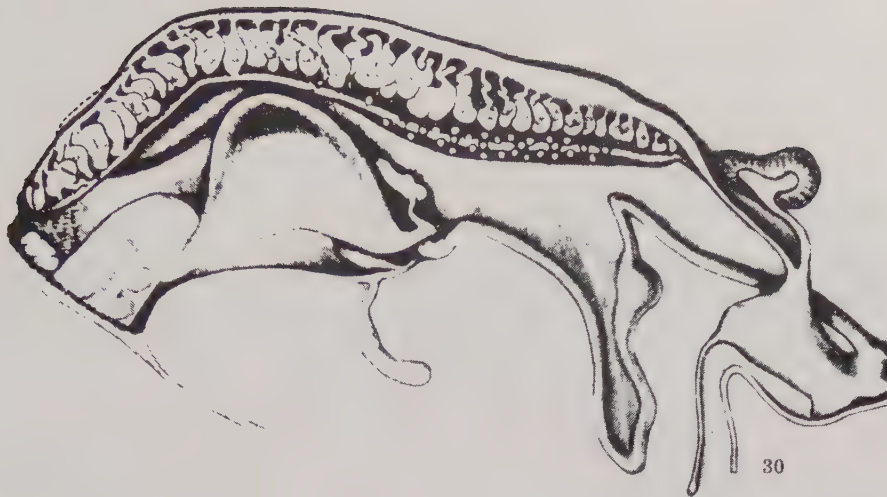


Abb.11

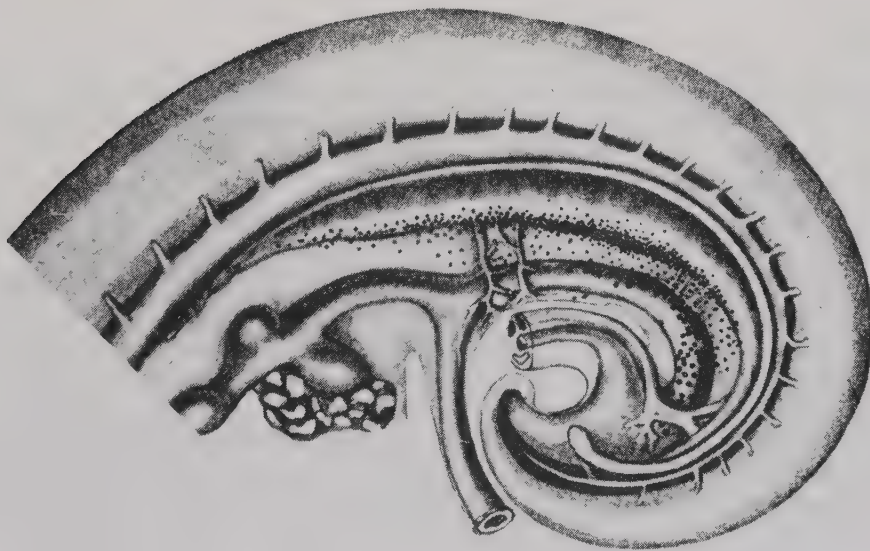


Abb.12

Abb. 13

Gehen die Gonien aus den PGC durch Transformation (a) oder durch Teilung (b) hervor?

Abb. 14

Schema der Oogenese und Präspmatogenese der Ratte nach Hilscher und Hilscher (1978). Die ersten "Gonien" erscheinen um den Tag 14 post conceptionem (p.c.). Nach 3 oder 4 Teilungen entstehen um den Tag 17 p.c. aus der letzten Generation der Oogonien (S-Phasen-Dauer ca. 10 Std) die O o c y t e n (Eintritt in die S-Phase pränatal, S-Phasen-Dauer ca. 11,5 Std) und aus der letzten Generation der M-Prospermatogonien (S-Phasen-Dauer ca. 10 Std) die T₁-P r o s p e r m a t o g o n i e n (Eintritt in die S-Phase postnatal, S-Phasen-Dauer ca. 11,5 Std). Die Follikulogenese beginnt um die Tage 3 - 5 post natum (p.n.) mit dem Eintritt der Oocyten in das Dictyotänstadium, die Spermatogenese beginnt um den Tag 5 p.n. mit dem Eintritt der T₁-Prospermatogonien in die Mitose.

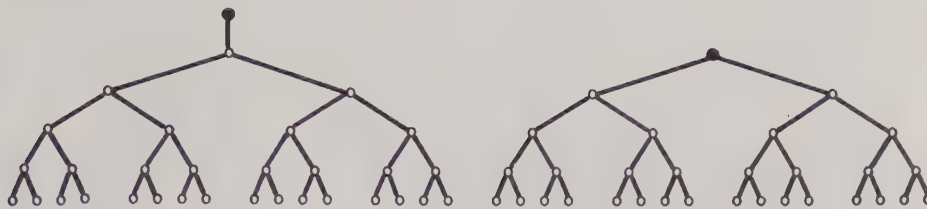


Abb. 13

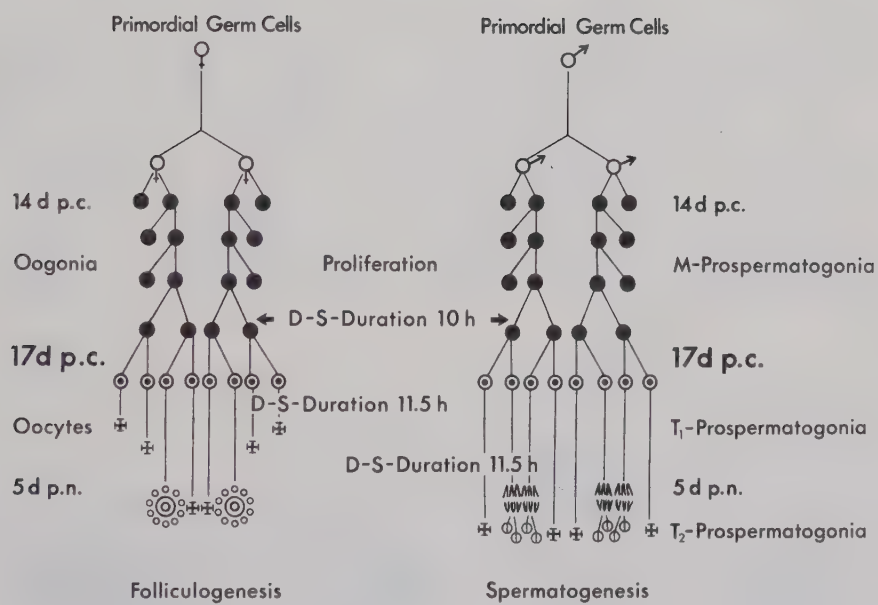


Abb. 14

Abb. 15

Aus 7 Metaphasen von Oogonien bestehender "synchronisierter Cluster" (Pfeile). Die 2 in der Mitte gelegenen Metaphasen (dicke Pfeile) sind peripher angeschnitten und befinden sich mit ihrem Hauptteil in einem der beiden angrenzenden Nachbarschnitte. Tag 17 p.c. 2 Std. Obj. 100. Aus Dorten und Peschel (1980).

Abb. 16

Zwei aus Metaphasen von M-Prospermatogonien bestehende "synchronisierte Cluster" (Pfeile). 2 der Metaphasen (dicke Pfeile) sind peripher angeschnitten und befinden sich mit ihrem Hauptteil in einem der beiden angrenzenden Nachbarschnitte. Tag 17 p.c. Obj. 100. Aus Hilscher et al. (1974).

Abb. 17

Mitosefiguren von M-Prospermatogonien (Abb. 30, 31, 32 und 33). Die Rekonstruktionsphase in Abb. 33 kann bereits als soeben entstandene T_1 -Prospermatogonie aufgefaßt werden. Aus Rauh (1929).

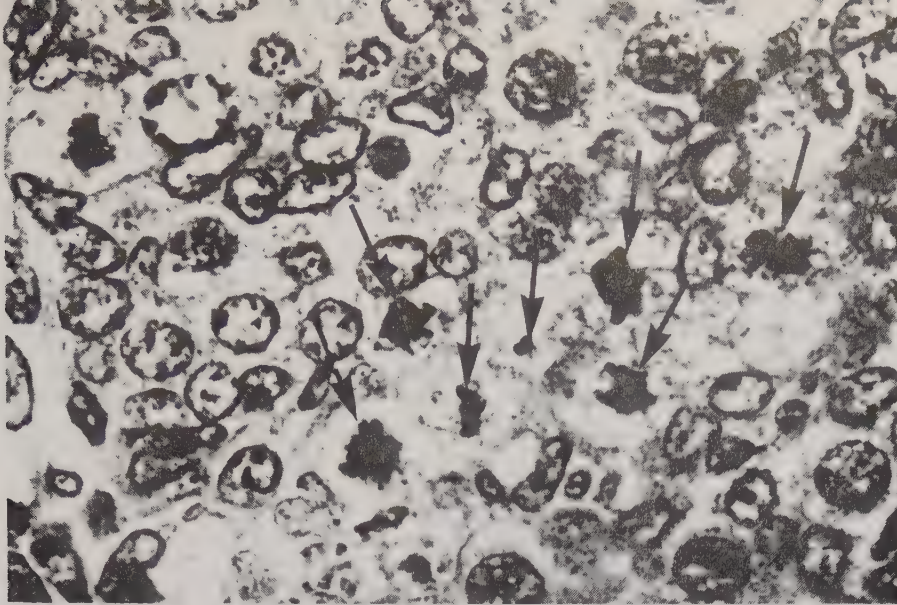


Abb.15

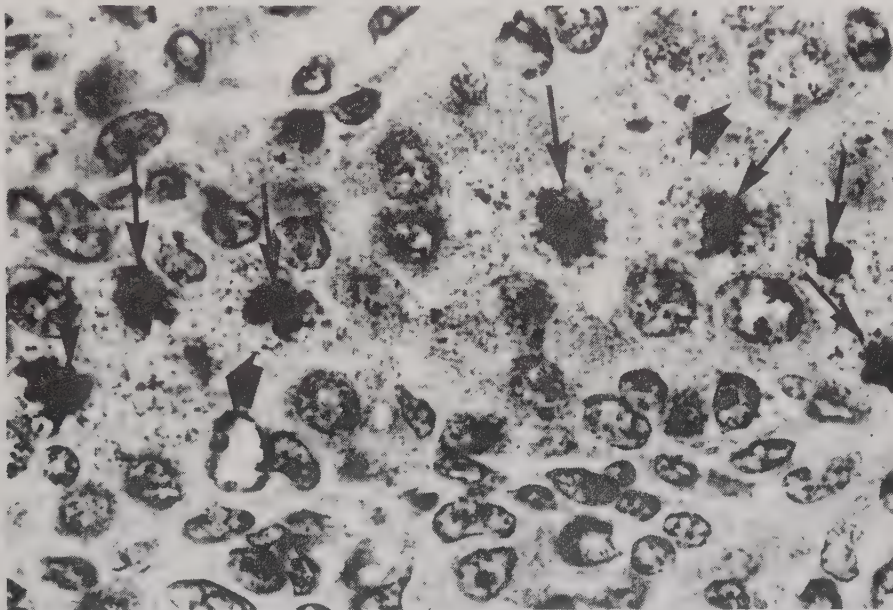


Abb.16

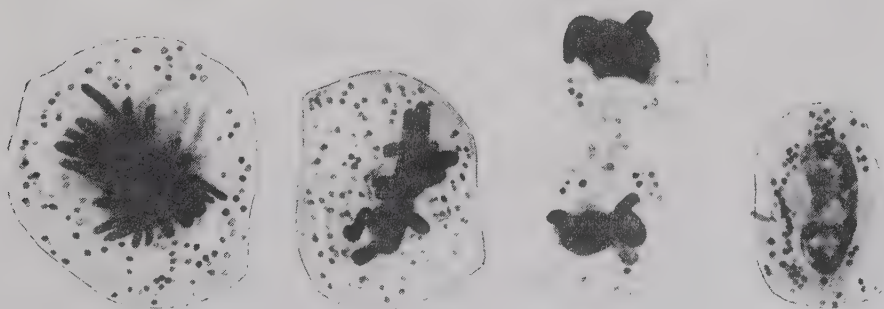


Abb. 30.

Abb. 31.

Abb. 32.

Abb. 33.

Abb. 30. Äquatorialplatte. Hoden 17 Tage p. c. Abb. 31. Monaster. 16 Tage 12 Stunden p. c.
Abb. 32. Dyaster. Abb. 33. Tochterzelle einer primordialen Genitalzelle. 16 Tage 12 Stunden p. c.
Vergr. 1 : 2620.

Abb.17

Abb. 18

Abschnitte in der Entwicklung embryonaler und fetaler weiblicher und männlicher Geschlechtszellen des Menschen nach Wartenberg (1978). Folgende Zeitpunkte sind von besonderem Interesse:

(a) Weibliche Keimbahn:

42. Schwangerschaftstag

Die Gonade ist eindeutig als Ovar erkennbar.

64. Schwangerschaftstag

Die ersten Oogonien treten auf.

85. Schwangerschaftstag

Die ersten Oocyten in meiotischer Prophase treten auf.

140. Schwangerschaftstag

Die ersten Follikel treten auf.

(b) Männliche Keimbahn:

42. Schwangerschaftstag

Die Gonade ist eindeutig als Testis erkennbar.

64. Schwangerschaftstag

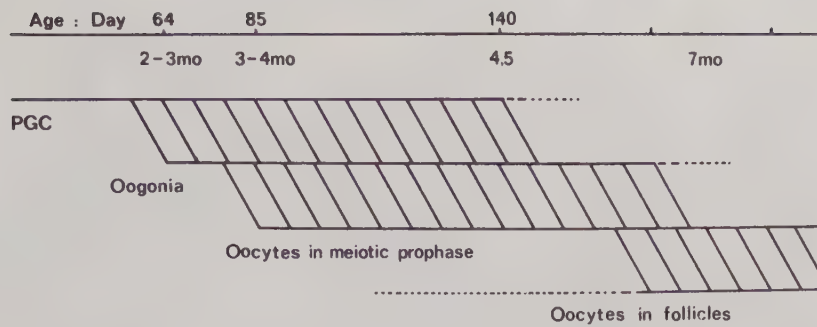
Die ersten M-Prospermatogonien treten auf.

85. Schwangerschaftstag

Die ersten T_1 -Prospermatogonien treten auf.

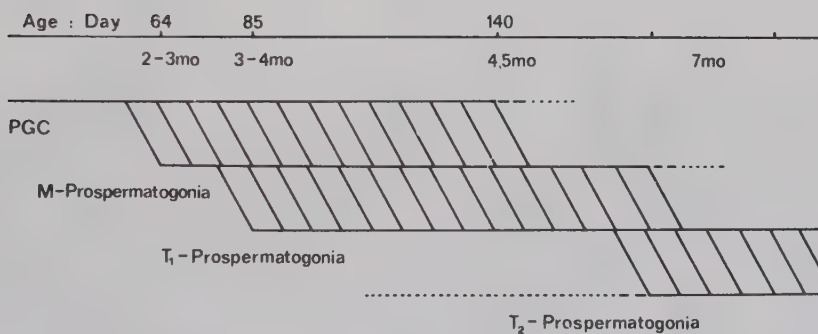
140. Schwangerschaftstag

Die ersten T_2 -Prospermatogonien treten auf.



Periods in human female germ
cell development

Abb.18a



Periods in human male germ
cell development

Abb. 18b

Abb. 19

Postmitotische Oocyten (Pfeile), Oocyten im Übergang vom Postmitose- zum Präleptotänstadium (Ü) und präleptotäne Oocyten (PL). Tag 17 p.c. Obj. 100. Aus Hilscher et al. (1974).

Abb. 20

Späte präleptotäne Oocyten (PL), zygotäne Oocyten (Pfeile), eine nekrotische Oocyte mit pyknotischem Kern (N) sowie somatische Zellen (S). Tag 17 p.c. Obj. 100. Aus Hilscher et al. (1974).

Abb. 21

Oocyten im Pachytänstadium. Tag 22 p.c.
Obj. 100. Aus Hilscher et al. (1974).

Abb. 22

Diplo-~~ot~~äne Oocyten (dicke Pfeile) sowie zahlreiche zugrundegehende Oocyten mit angedeuteter (D +) bis fortgeschrittener Degeneration (kleine Pfeile) und Nekrosen (N). Nur die Oocyten mit angedeuteter Degeneration lassen sich eindeutig dem Diplotänstadium zuordnen. Tag 2 p.n. Obj. 100. Aus Hilscher et al. (1974).

Abb. 23

Dictyotäne Oocyten mit beginnendem Saum aus somatischen Zellen bzw. Prägranulosazellen. Tag 5 p.n. Obj. 100. Aus Hilscher et al. (1974).

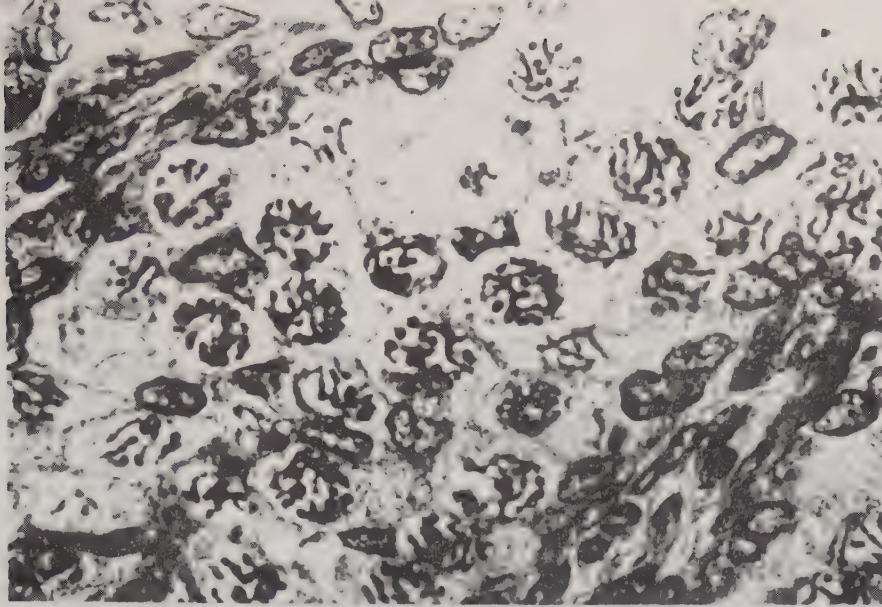


Abb. 21

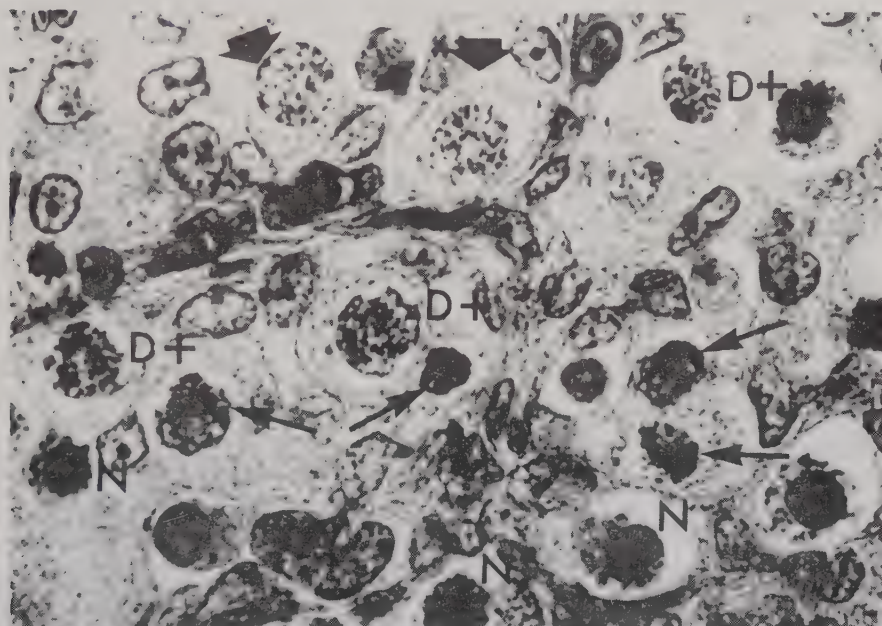


Abb. 22

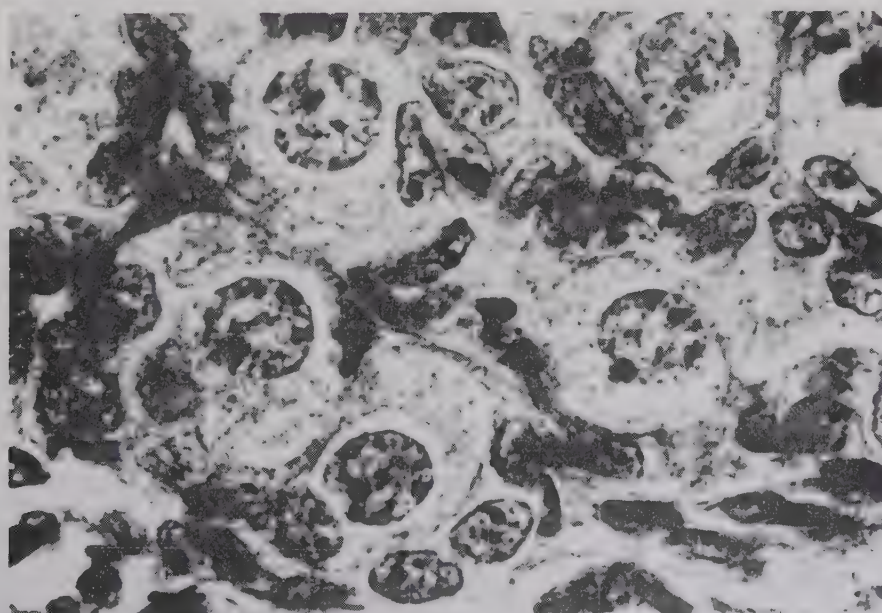


Abb. 23

Abb. 24

Allmähliche Ausbildung der "Mitochondrienkappe", die bereits bei den M-Prospermatogonien einzusetzen scheint und bei den T₁-Prospermatogonien (primordialen Spermatogonien von Rauh) vom Tag 17 p.c. 12 Std. bis zum Tag 19 p.c. deutlich ausgeprägt ist. Aus Rauh (1929).

Abb. 25

"Kappenphase" der T₁-Prospermatogonien (primordialen Spermatogonien von Rauh) mit voll ausgebildeter "Mitochondrienkappe" am Tag 18 p.c. Aus Rauh (1929).

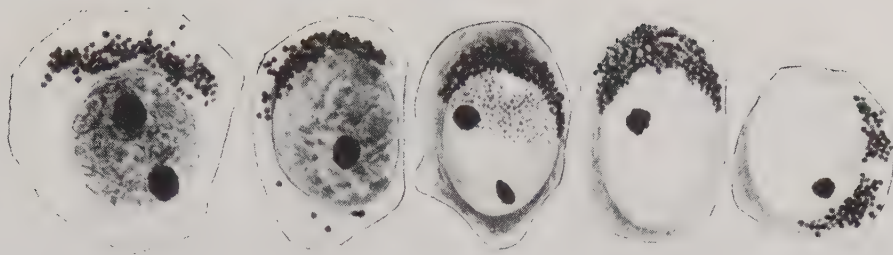


Abb. 34.

Abb. 35.

Abb. 36.

Abb. 37.

Abb. 38.

Abb. 34. Genitalzelle mit beginnender Plastochondrienansammlung an einer Kernseite. Hoden von 17 Tg. p. c.

Abb. 35. Fortschreitende Kondensation der Plastochondrien. 17 Tage p. c.

Abb. 36. Ausgebildete Plastochondrienlochkappe. Hoden von 17 Tagen 12 Stunden p. c.

Abb. 37. Optischer Schnitt der Plastochondrienlochkappe, Sichelform.

Abb. 38. Optischer Schnitt der Plastochondrienlochkappe, Aussparung durch das Centrosom. 19 Tage p. c.
Fixierung nach *Regaud*. Verg. 1 : 2620.

Abb. 24

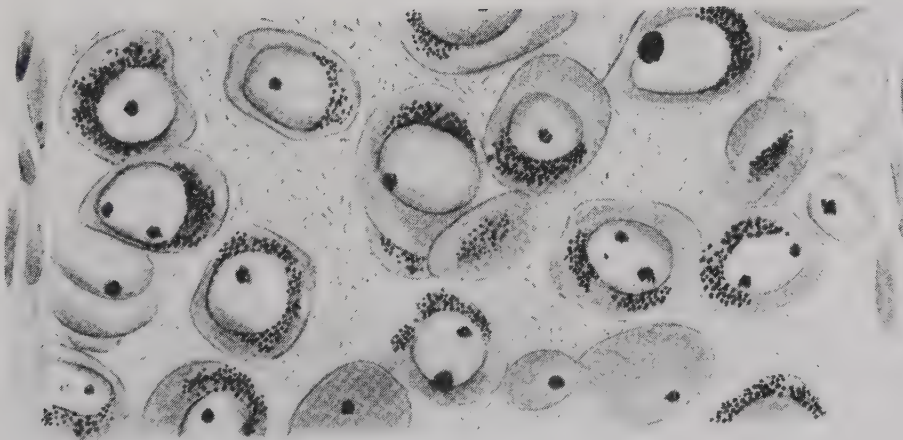


Abb. 39. Ausschnitt aus einem Hodenstrang von 19 Tagen p. c.
Die Mehrzahl der „primordialen Spermatogonien“ mit lochkappen-
förmigem Chondriom. Fixiert nach *Regaud*. Verg. 1 : 920.

Abb. 25

Abb. 26

Schematische Darstellung der in Semi- und Ultradünnschnitten faßbaren morphologischen Veränderungen der T₁-Prospermatogonien der Ratte zwischen dem 18. Fetaltag und dem 5. Lebenstag.

Am 18. Fetaltag fällt eine um den Kern gelagerte Gruppierung von Granula auf, die sich bei elektronenmikroskopischer Betrachtung als Mitochondrien vom Cristae-Typ erweisen. Viele von ihnen sind durch eine osmiophile Kittsubstanz miteinander verbunden. Das Chromatin des Kerns ist gleichmäßig verteilt, der Nucleolus zeigt eine netzförmige Struktur. Neben Cisternen des rauhen endoplasmatischen Reticulums, die sich oft girlandenförmig um den Kern anordnen, kommen vor allem Polyribosomen vor. Bereits am 19. Fetaltag sind die Mitochondrien wieder über das Cytoplasma verteilt. Am 20. Fetaltag erscheint das rauhe endoplasmatische Retikulum, das bisher in Form von schmalen Cisternen vorlag, als Bläschen. Glykogen tritt erstmals am 1. Lebenstag auf. Bis zum 5. Lebenstag nehmen die Zellen weiterhin an Größe zu. Sie können vereinzelt die Basalmembran erreichen. Eine einzelne Zellbrücke, wie sie in der Abbildung am 23. Fetaltag zu sehen ist, stellt einen häufigen Befund nicht nur bei dieser Zellkategorie dar, sondern auch schon bei ihren Vorläufern, den M-Prospermatogonien. Mit Zellbrücken, Mitochondrien vom Cristae-Typ und intermitochondrialer Kittsubstanz weisen die T₁-Prospermatogonien bereits die Merkmale der Spermatogonien des adulten Tieres auf. Nach Hilscher und Schulze (1978).



Abb. 26

Abb. 27

5 T₁-Prospermatogonien (primordiale Spermatogonien von Rauh) mit auffallend großem Nucleolus (synchronisierter Cluster?). Aus Rauh (1929).

Abb. 28

Aus 3 späten Metaphasen bzw. frühen Anaphasen von T₁-Prospermatogonien bestehender "synchronisierter Cluster". Obj. 100. Aus Hilscher et al. (1974).

Abb. 29

4 Metaphasen von T₂-Prospermatogonien. Obj. 100. Aus Hilscher et al.² (1974).

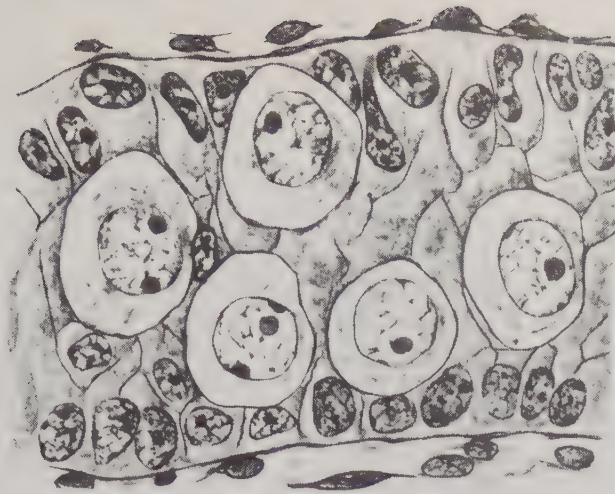


Abb. 1 zeigt Kanälchen eines Rattenhodens von 5 Tagen nach der Geburt. Fix. nach *Carnoy*, Färb. Hämalaun-Eosin. Vergrößerung 1360. — Im Inneren des Kanälchens liegen 5 primordiale Genitalzellen. Eine liegt dicht an der Kanalwand, an der sich auch die bedeutend kleineren Follikelzellen mit den deutlichen Zellgrenzen finden.

Abb.27

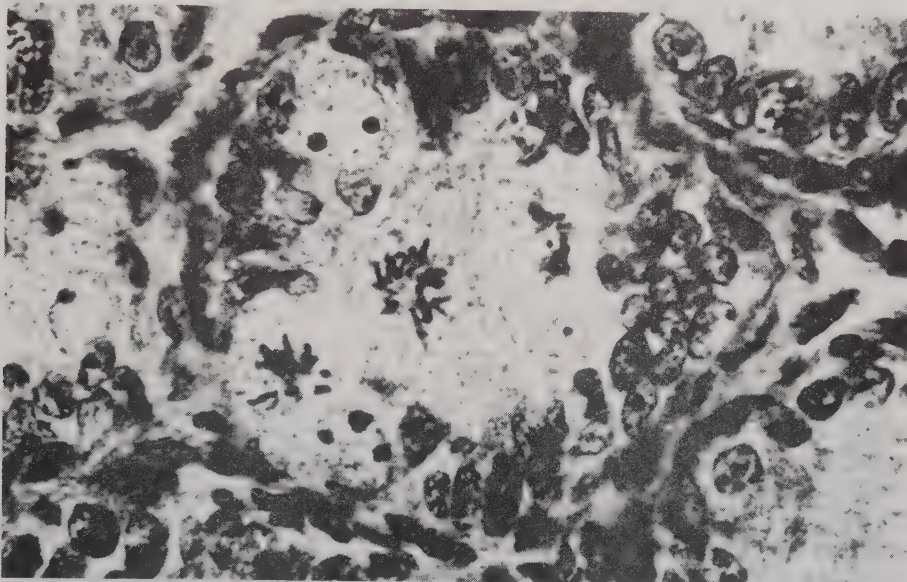


Abb.28

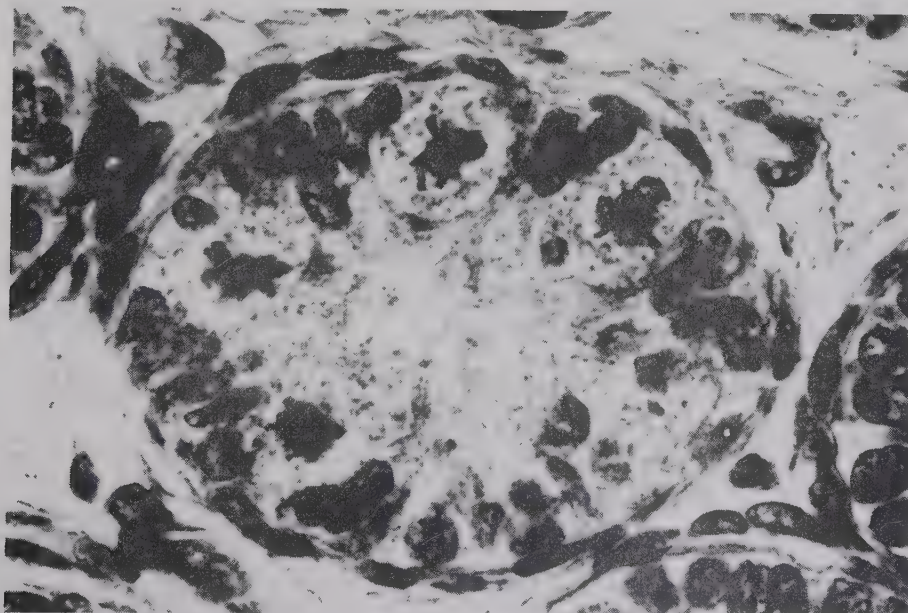


Abb.29

Abb. 30

"Hodenstrang vom 7. Tag p.p. mit 2 primordialen Spermatogonien in Mitose und 2 Spermatogonien an der oberen Kanalwand" (Abb. 47, Seite 297). Aus Rauh (1929). Aufgrund der feinfädigen Chromosomen könnte es sich in der Tat um Metaphasen von primordialen Spermatogonien, d.h. von T_1 -Prospermatogonien handeln (vergleiche mit Abb. 28). Nach ihrer Lage an der Basalmembran und dem Zeitpunkt ihres Auftretens könnte es sich aber auch um Metaphasen von T_2 -Prospermatogonien handeln (vergleiche mit Abb. 29 und 31). Bei der durch einen Pfeil gekennzeichneten immaturren Spermatogonie handelt es sich um eine "Spermatogonie vom polynucleolar type" (vergleiche mit Abb. 31).

Abb. 31

2 Metaphasen von Tochterzellen der T_1 -Prospermatogonien (Metaphasen von T_2 -Prospermatogonien?). Bei der durch einen Pfeil gekennzeichneten Spermatogonie handelt es sich um eine "Spermatogonie vom polynucleolar type" (vergleiche mit Abb. 30). Obj. 100. Aus Hilscher et al. (1972).

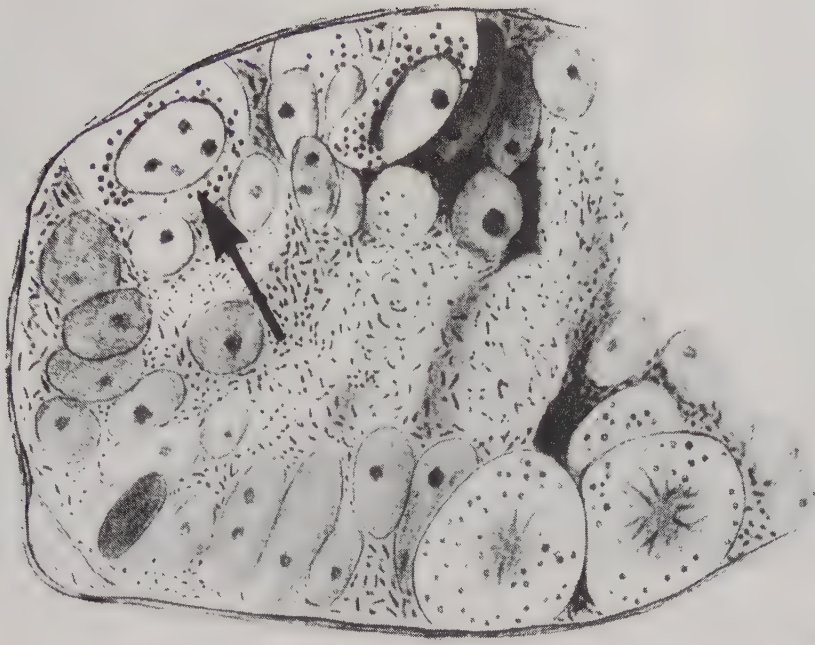


Abb.30

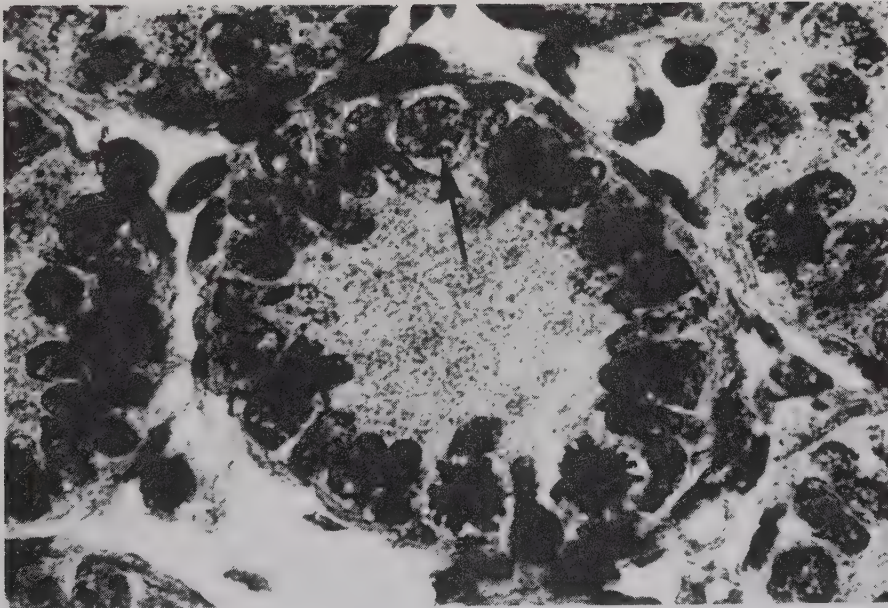


Abb.31

Abb. 32

Aus einer Oocyte von Triturus isolierte Lampenbürstenchromosomen. Aus Brachet (1974).

Abb. 33

Strukturdiagramm eines Chromosoms mit einem davon ausgehenden "Schleifenpaar". Aus Brachet (1974).

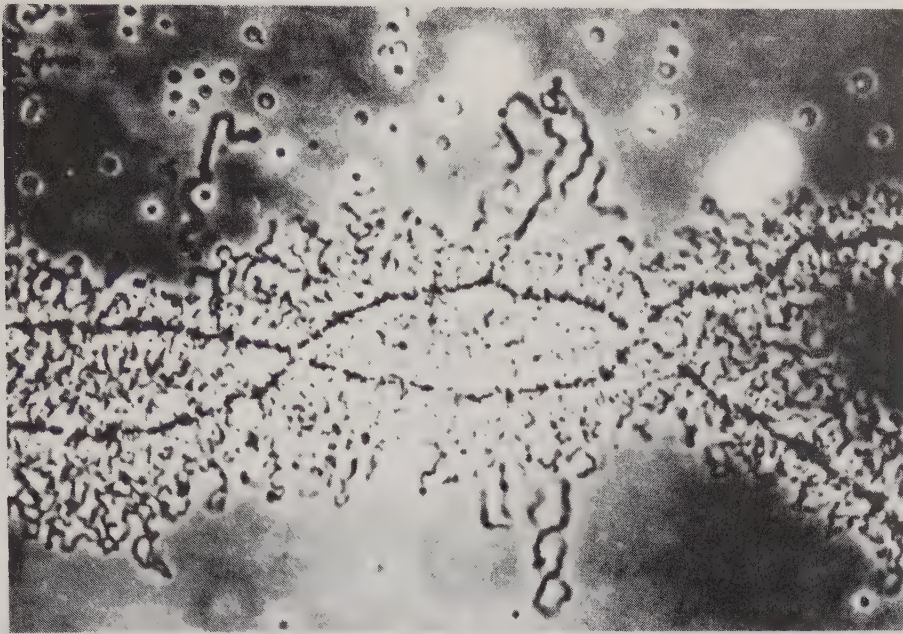


Abb.32

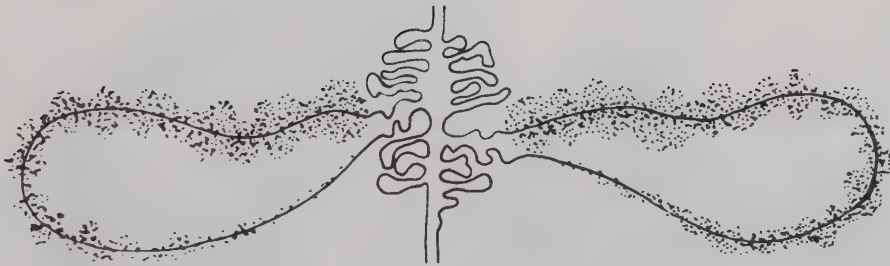


Abb.33

Abb. 34

Hypothetische Aufeinanderfolge von "unique" und "repetitiver" DNA in einem Chromosom. Übernommen von Crick durch Brachet (1974).

Abb. 35

Oocyte von *Xenopus* im Pachytänstadium. Elektronenmikroskopische Aufnahme. C = Kappe, ch = Chromosomen, Nu = Nucleus. Übernommen von van Gansen durch Brachet (1974).

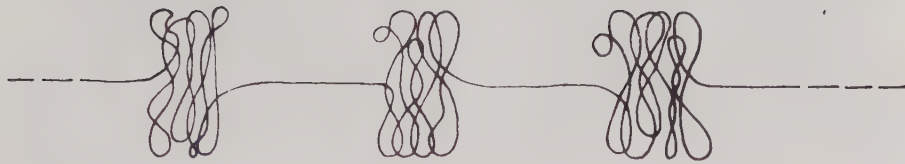


Abb.34

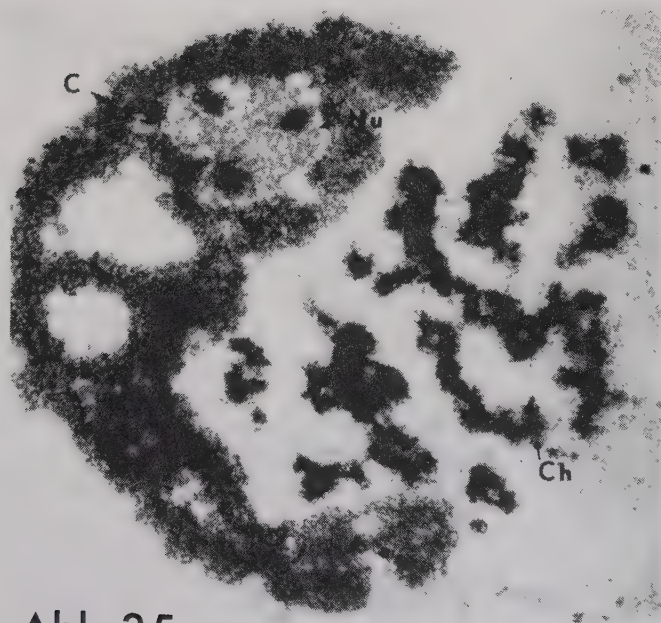


Abb.35

Abb. 36

Ultrastruktur von Nucleolen in Oocyten von *Xenopus*.
F = "fibrillärer" Nucleolus einer jüngeren Oocyte
(links). F = "fibrilläres" Zentrum und G = "granuläre"
Rinde eines Nucleolus in einer reifen Oocyte (rechts).
Übernommen von Thomas durch Brachet (1974).

Abb. 37

Aus dem Keimbläschen isolierter nucleolärer Organisator. Elektronenmikroskopische Aufnahme. Übernommen von Beatty durch Brachet (1974).

Abb. 38

Anordnung von rDNA und dem Spacer im nucleolären Organisator. Nach Brachet (1974).

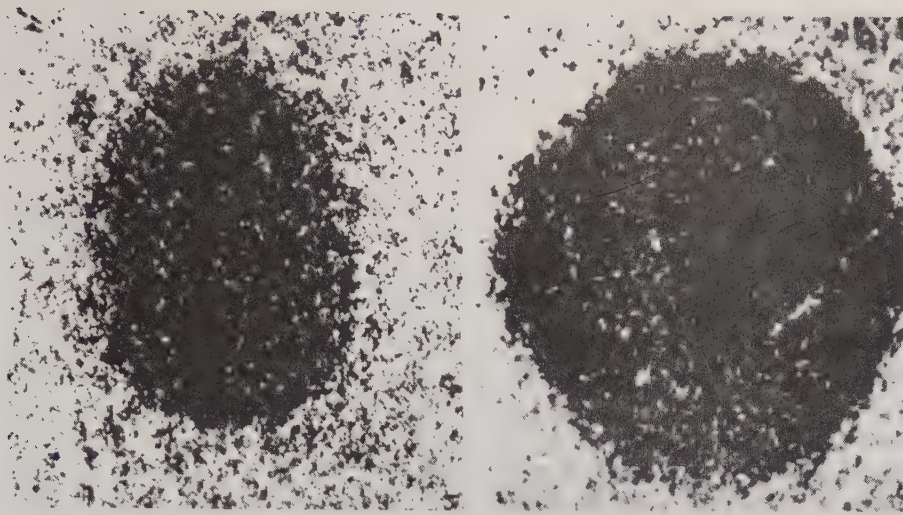


Abb.36



Abb.37

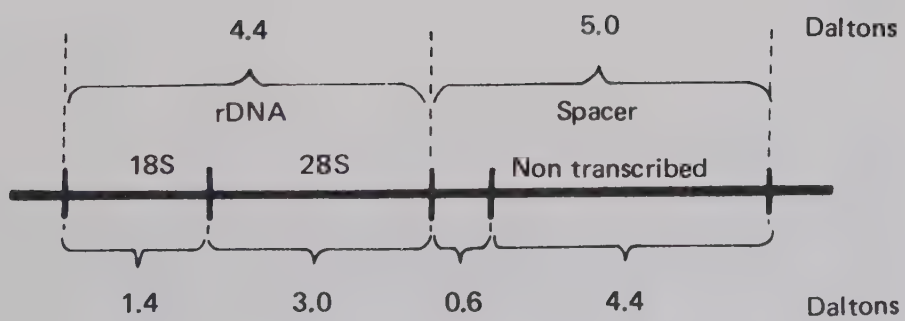


Abb.38

Abb. 39

Kinetik der männlichen Geschlechtszellen der Ratte während der "frühen Spermatogenese". Viele T_1 - und T_2 -Prospermatogonien gehen zu Beginn der frühen Spermatogenese zugrunde (Schema 1 und 2). Sehr viele vorzeitig differenzierende Abkömmlinge bzw. Descendenten der T_1 - und T_2 -Spermatogonien, die "zu früh", d.h. noch vor Ausbildung einer Reserve aus Stammzell-spermatogonien entstehen, gehen zugrunde, und zwar spätestens, wenn sie das Pachytänstadium der meiotischen Prophase erreicht haben (Schema 3). Die Stammzell-spermatogonien, von denen die ständige Regeneration des Samenepithels ausgeht, entstehen bis zum 15. - 18. Lebensstag (Schema 4). Aus Hilscher und Hilscher (1976).

Abb. 40

Anzahl der Geschlechtszellen pro 100 Keimstrangquerschnitte im Zeitabschnitt zwischen der 26. Schwangerschaftswoche und dem 3. Lebensmonat. Die dünn ausgezogene Linie verbindet die innerhalb zweier Monate zusammengefaßten Werte, die dick ausgezogene Linie die innerhalb eines halben Jahres zusammengefaßten Werte. Die Anzahl der Geschlechtszellen verringert sich von 300 pro 100 Querschnitte auf ungefähr 130 pro 100 Querschnitte im 2. Lebensjahr. Die größte Abnahme findet zwischen der 26. Schwangerschaftswoche und dem 1. Lebensmonat statt. Die Anzahl der Geschlechtszellen pro 100 Querschnitte nimmt in diesem Zeitraum von 300 auf 200, d.h. um ein Drittel, ab. Aus Dulisch et al. (1979).

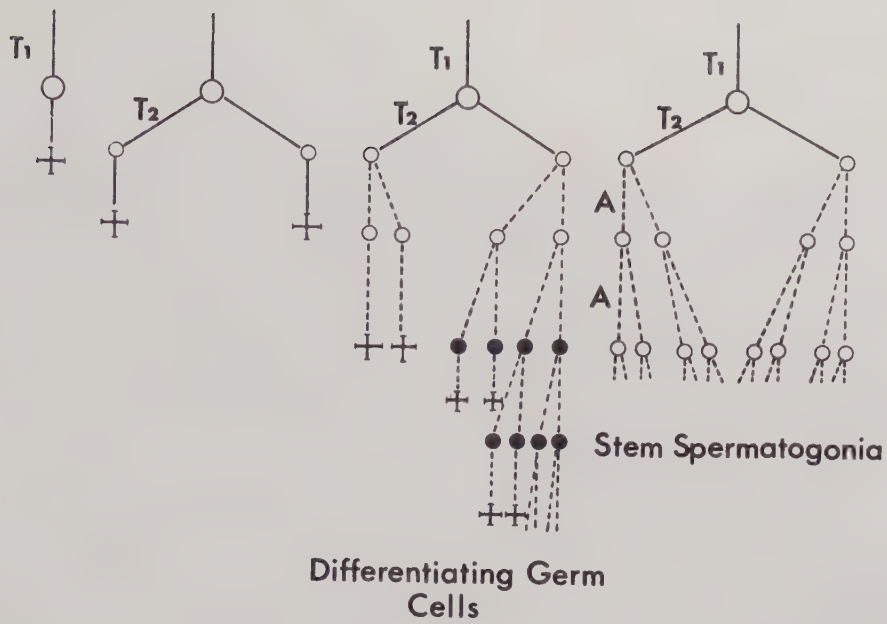


Abb.39

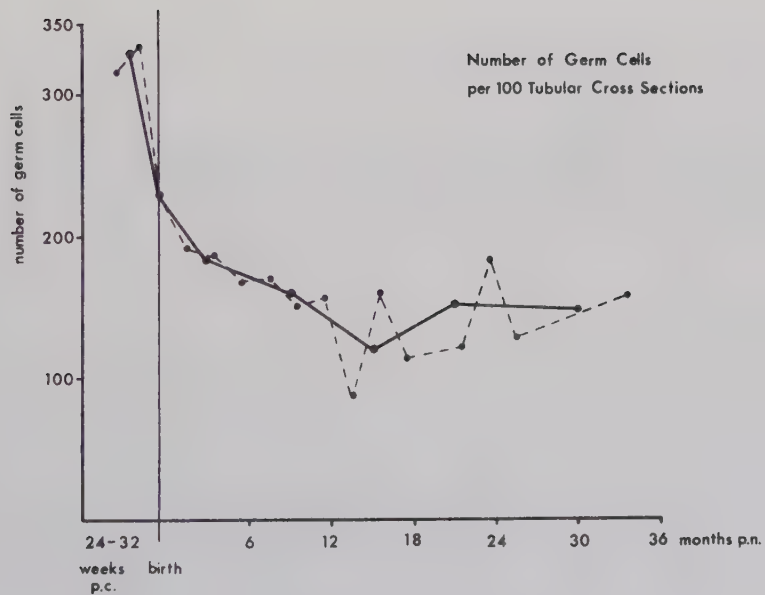


Abb.40

Abb. 41

Prozentsätze von Prospermatogonien und Spermatogonien an der Gesamtgeschlechtszellpopulation im Zeitabschnitt zwischen der 26. Schwangerschaftswoche und dem 3. Lebensjahr. Die gestrichelten Linien verbinden die innerhalb zweier Monate zusammengefaßten Werte für die Prozentsätze der Prospermatogonien und Spermatogonien an der Gesamtzahl der Geschlechtszellen, die dick ausgezogenen Linien die innerhalb eines halben Jahres zusammengefaßten Werte. Aus Dulisch et al. (1979).

Abb. 42

Zeitlicher Verlauf der Prozentsätze der verschiedenen Prospermatogonientypen an der Gesamtzahl aller Prospermatogonien. Aus Dulisch et al. (1979).

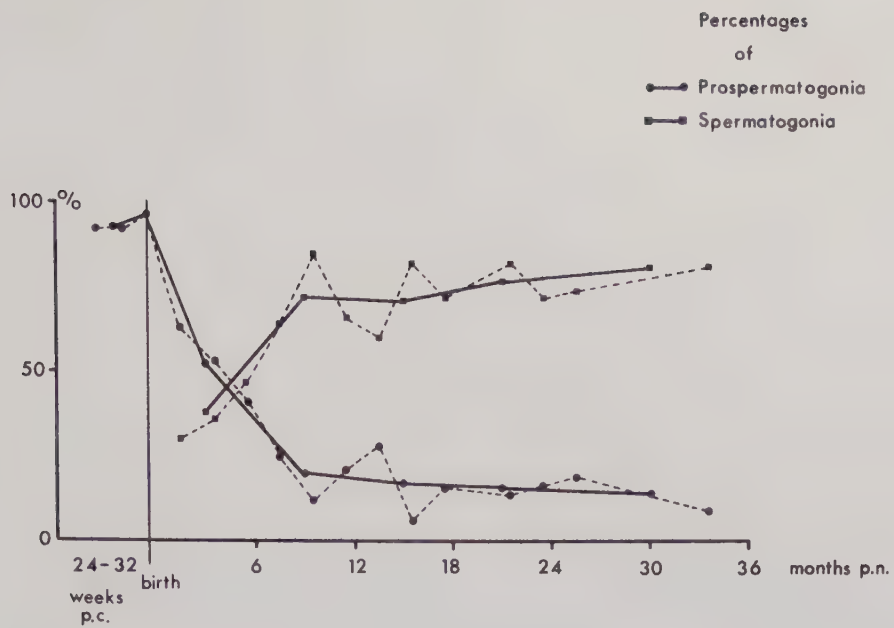


Abb.41

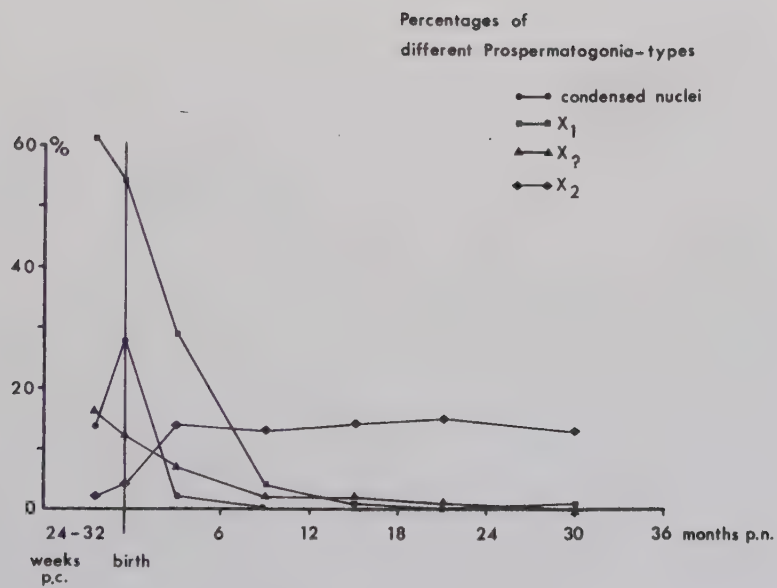


Abb.42

Abb. 43

Schema der Spermatogenese der adulten Ratte mit
Spermatogoniogenese, Spermatocytogenese und
Spermiogenese. Aus Hilscher (1974).

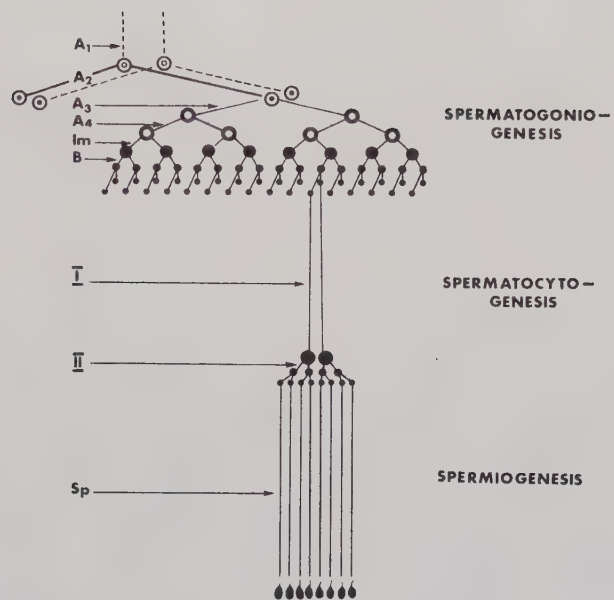


Abb.43

Abb. 44

Modelle zur ständigen Erneuerung der Stammzell(spermatogonien)reserve der Ratte nach Huckins und Clermont. Nach dem Huckinschen Modell besteht die Stammzell(spermatogonien)reserve aus undifferenzierten Spermatogonien. Diese setzen sich zusammen aus langlebigen A_0 -Spermatogonien, kurzlebigen A_1 -Spermatogonien und A_{a1} -Spermatogonien. Die langlebigen und kurzlebigen A_{a1} -Spermatogonien - im Modell als "Stem Cell Compartment" bezeichnet - bilden durch Teilung entweder neue A_0 -Spermatogonien oder aber A_{a1} -Spermatogonien, die 7-4 Teilungen durchlaufen können - sie werden im Modell als "Proliferating Compartment" bezeichnet. Aus den A_{a1} -Spermatogonien - genauer aus der letzten Generation a_1 der A_{a1} -Spermatogonien - gehen die A_1 -Spermatogonien hervor, welche bereits zu den differenzierenden Spermatogonien gerechnet werden. Aus den A_1 -Spermatogonien gehen durch 6 hintereinandergeschaltete Teilungen die A_2 -, A_3 -, A_4 -, Im- und B-Spermatogonien und schließlich die I-Spermatocyten hervor. Die A_{a1} -Spermatogonien können aber möglicherweise auch wieder kurzlebige A_1 -Spermatogonien bilden. Nach dem Clermontschen Schema bilden die A_0 -Spermatogonien eine "ruhende" Stammzell(spermatogonien)reserve - im Modell als "Reserve Compartment" bezeichnet -. Die aktive Stammzellspermatogonienreserve - im Modell als "Cycling Compartment" bezeichnet - setzt sich aus den 4 hintereinandergeschalteten Spermatogoniengenerationen A_1 , A_2 , A_3 und A_4 zusammen. Die A_4 -Spermatogonien bilden durch Teilung entweder neue A_1 -Spermatogonien oder aber Im-Spermatogonien und diese B-Spermatogonien. Aus Huckins (1978).

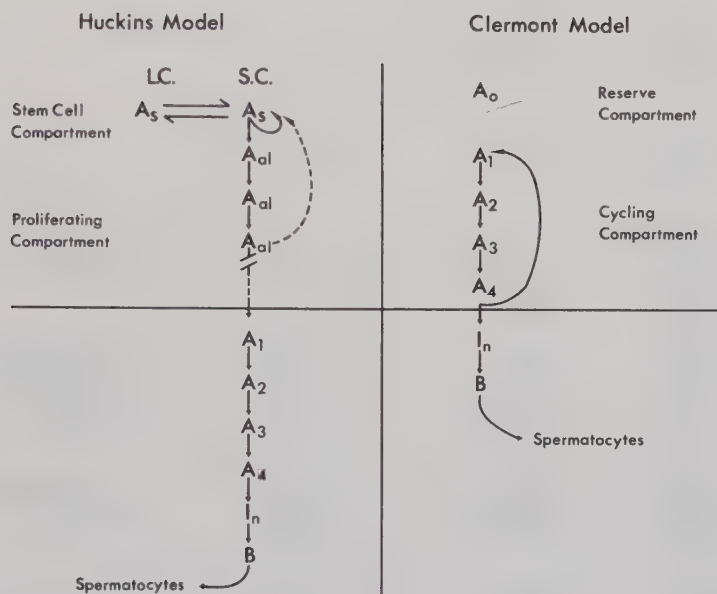


Abb. 44

Abb. 45

Modifiziertes Schema der Spermatogenese nach Perey, Clermont und Leblond.

Unterste erste Reihe: Undifferenzierte Spermatogonien und A_1 -Spermatogonien bis Stadium IX. A_2 -Spermatogonien bis Stadium XII, A_3 -Spermatogonien bis Stadium XIV.

Zweite Reihe: A_4 -Spermatogonien in Stadium I, Im-Spermatogonien bis Stadium IV, B-Spermatogonien bis Stadium VI. Präleptotäne I-Spermatocyten bis Stadium VIII, leptotäne I-Spermatocyten bis Stadium XI, zygotäne I-Spermatocyten bis Stadium XIV.

Dritte Reihe: Pachytäne I-Spermatocyten bis Stadium XII, diplotäne I-Spermatocyten in Stadium XIII, II-Spermatocyten in Stadium XIV.

Vierte und fünfte Reihe: Spermatiden bis Stadium VIII.

Die Punkte rechts über den Spermatogonien geben an, daß in diesen Stadien (IX, XII, XIV, I, IV, VI) die Mitosen der Spermatogonien (A_1 -B) stattfinden. Die Reifeteilungen, die im Stadium XIVa und c stattfinden, sind nicht berücksichtigt. Aus Hilscher (1974).

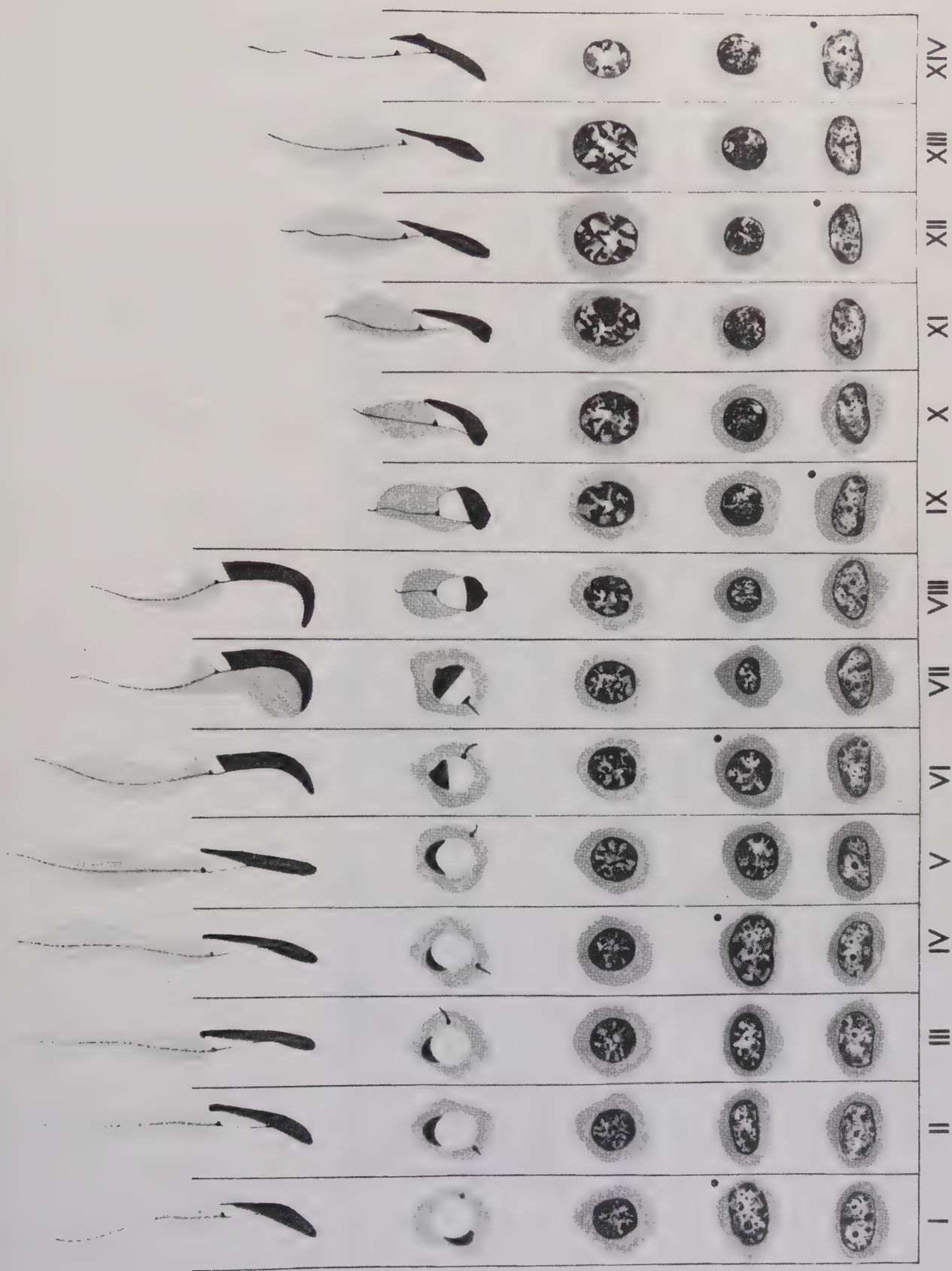


Abb. 45

Abb. 46

Schema der verschiedenen Compartments des Testis der Ratte von Barbara Hilscher unter Berücksichtigung der Einteilung des Samenepithels in 14 Stadien nach Leblond und Clermont (1952 a, b). Dargestellt sind

- (1a) das basale Geschlechtszellcompartment, bestehend aus den A-Spermatogonien, die dem boundary tissue breit aufsitzen, den Im- und B-Spermatogonien, die durch einen breiten Ausläufer, sowie den postmitotischen und präleptotänen I-Spermatocyten, die durch einen schmalen Ausläufer mit dem boundary tissue in Verbindung stehen;
- (1b) das adluminale Geschlechtszellcompartment, bestehend aus den meiotischen I-Spermatocyten, den II-Spermatocyten sowie den runden und elongierten Spermatiden;
- (2) die Kerne und das Cytoplasma (grau) des Sertolizellcompartments;
- (3) das Compartment des boundary tissue;
- (4) das Leydigzellcompartment;
- (6) das vasale Compartment.

Nicht dargestellt ist

- (5) das extravasale interstitielle Compartment.

In den Stadien IX, XII, XIV, I, IV und VI finden die Mitosen der Spermatogonien A₁, A₂, A₃, A₄, Im und B statt. Nach Hilscher et al ³(1979).

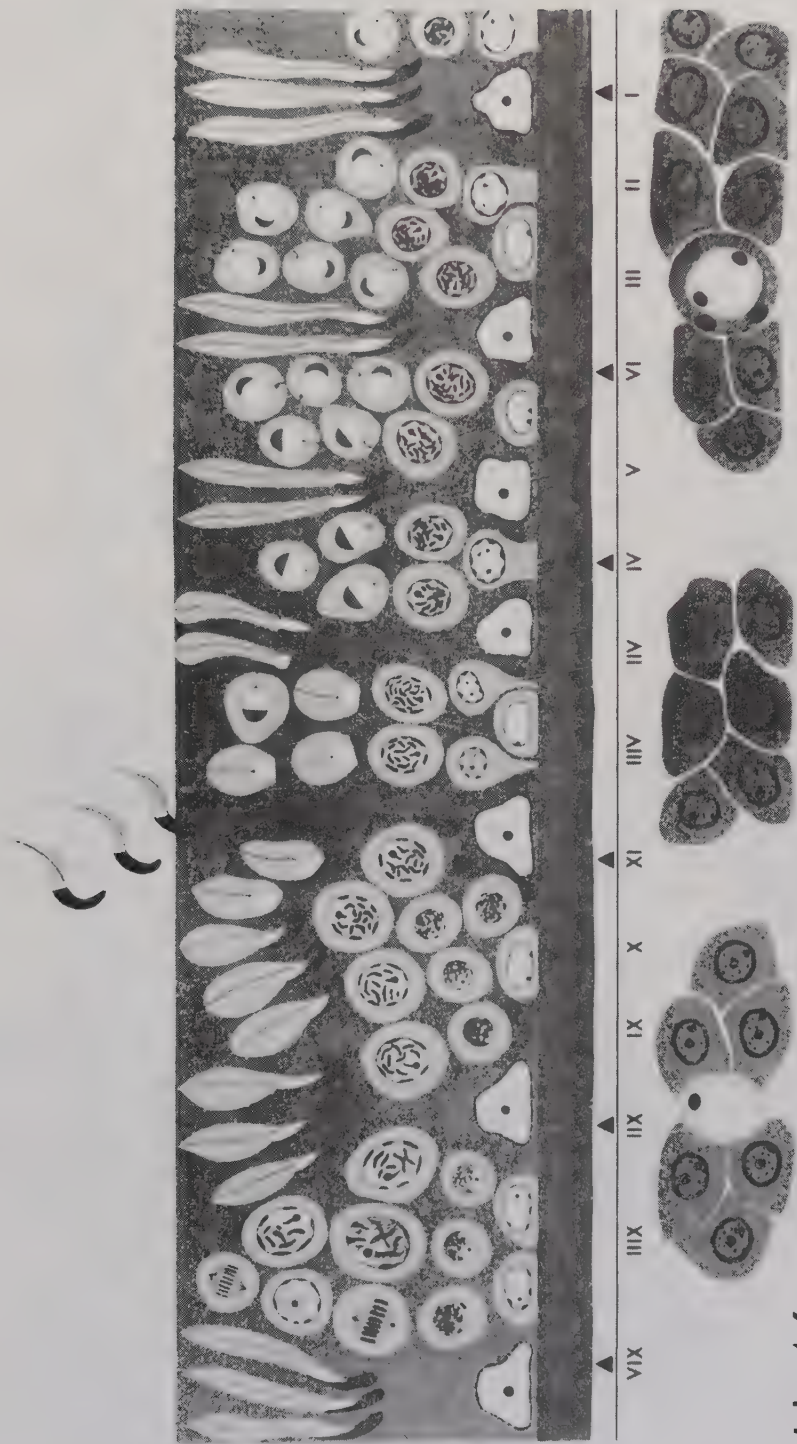


Abb. 46

Abb. 47

Schema der verschiedenen Compartments des Testis des Menschen unter Berücksichtigung der Spermatidenreifung nach Holstein (1976). Analog zur Einteilung des Rattentestis wird der Testis des Menschen in folgende Compartments gegliedert:

(1) in das basale Geschlechtszellcompartment, das der Basalmembran anliegt bzw. an diese reicht und sich zusammensetzt aus den verschiedenen Spermatogonien in Interphase und Mitose sowie den I-Spermatocyten bis einschließlich zum Leptotänstadium (Die DNA-Synthese findet also ausschließlich im basalen Geschlechtszellcompartment statt!).

(2) in das adluminale Geschlechtszellcompartment, das im Sertolizellcompartment verankert ist und sich zusammensetzt aus den zygotänen, pachytänen, diplotänen und diakinetischen I-Spermatocyten, den Mitosefiguren der 1. Reifeteilung, den II-Spermatocyten, den Mitosefiguren der 2. Reifeteilung sowie den runden und elongierten Spermatiden,

(3) in das Compartment der Sertolizellen, deren Grenzen durch einen schmalen Bereich aus tight junctions (Pfeile) markiert wird,

(4) in das Compartment des sogenannten Grenzgewebes oder boundary tissue, das die Tubuli seminiferi vom Interstitium abgrenzt,

(5a) in das Compartment der peritubulären Leydigzellen,

(5b) in das Compartment der intertubulären Leydigzellen,

(6) in das interstitiell-extravasale Compartment, das aus dem Interstitium minus Leydigzellen und Gefäßen besteht,

(7a) in den arteriellen Schenkel des vasalen Compartments,

(7b) in den venösen Schenkel des vasalen Compartments,

(7c) in das microvasculäre System, das weitgehend der "terminalen Strombahn" entspricht und sich zusammensetzt aus den Kapillaren und den unmittelbar vor- und nachgeschalteten Abschnitten des arteriellen und venösen Schenkels des vasalen Compartments.

Nach Hilscher et al. (1979).

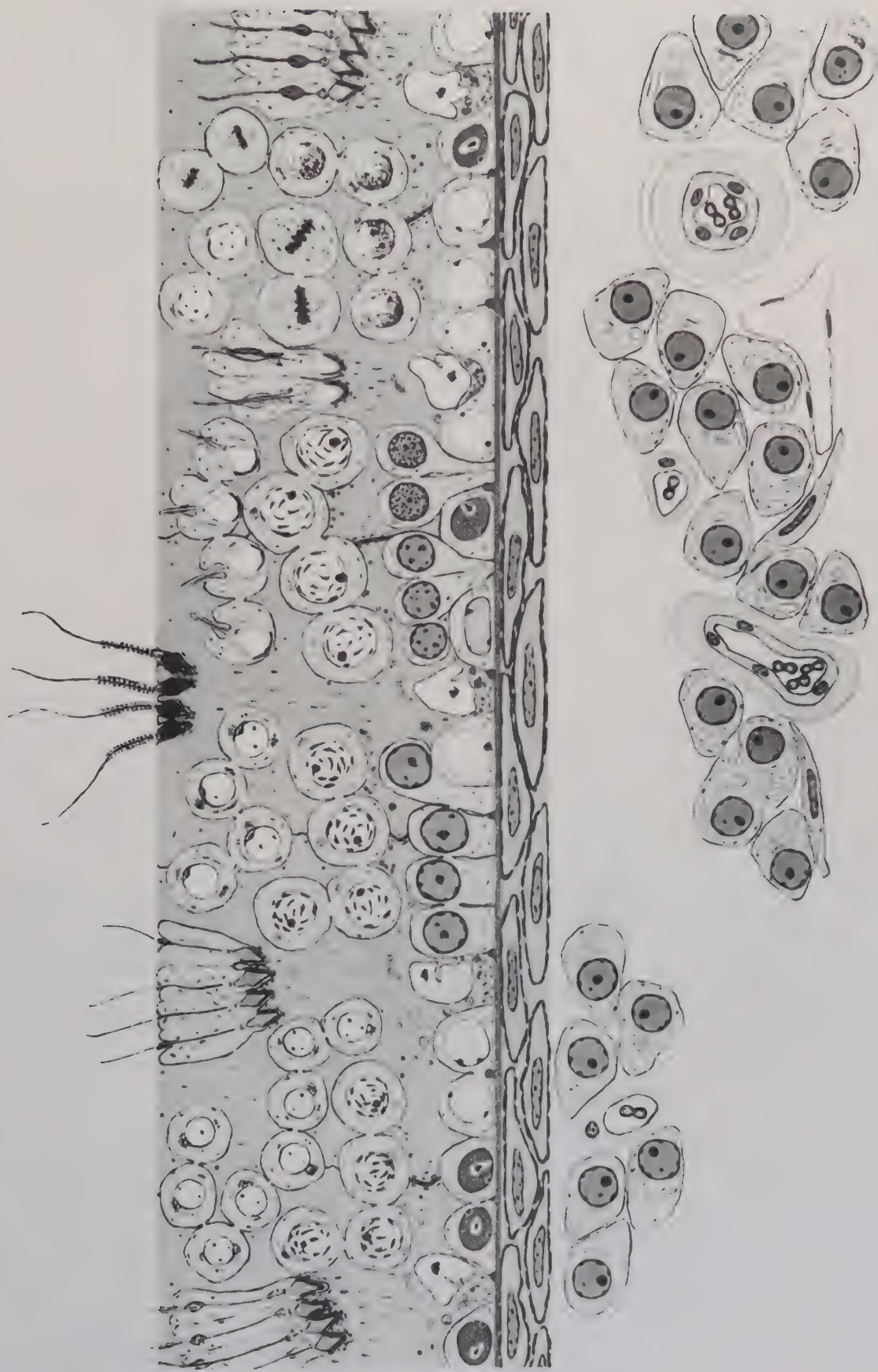


Abb. 47

Abb. 48

Schematische Darstellung einer Sertolizelle mit angrenzendem "boundary tissue" bei der Ratte aufgrund elektronenmikroskopischer Untersuchungen. Durch tight junctions wird die Sertolizelle in 2 Abschnitte gegliedert,

- (1) einen an die Basalmembran grenzenden unteren Abschnitt, der das basale Geschlechtszellcompartment enthält,
- (2) einen an das Lumen grenzenden oberen Abschnitt, der das adluminale Geschlechtszellcompartment enthält. Nach Dym und Fawcett (1970).

Abb. 49

Differenzierung menschlicher Spermatiden, A = Acrosom, An = Anulus, Ax = Axonema, C = Centriolen, FS = Fibröse Hülle, M = Mitochondrien, MP = Mittelstück, MT = Manschette, N = Nucleus, NR = Halsregion, PP = Hauptstück, TA = Schwanzanlage, Sp = Spindelförmiger Körper. Semischematische Zeichnung aufgrund elektronenmikroskopischer Aufnahmen. Nach Holstein (1976).

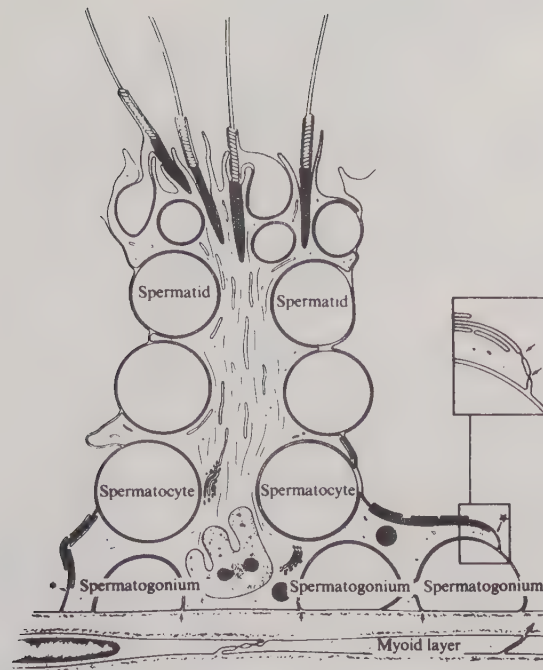


Abb. 48

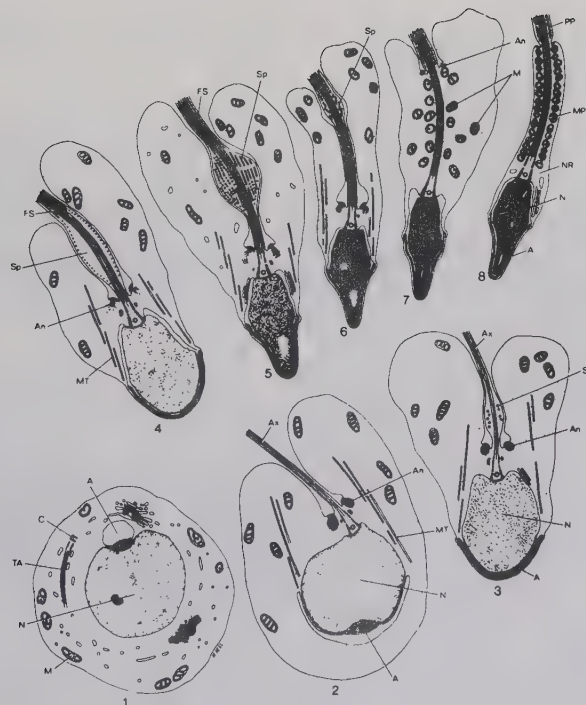


Abb. 49

Abb. 50

Spindelförmiger Körper eines Schwanzes einer menschlichen Spermatide. 2 = Axonema, 3 = Centriolen, 4 = Anulus, 5 = Nucleus. Nach Holstein (1976).

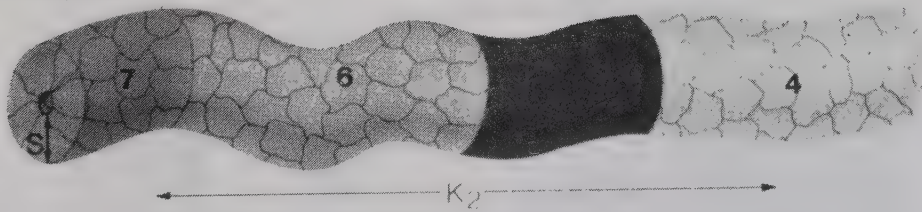
Abb. 51

Vergleich zwischen der Spermatogenese des Rindes und des Menschen nach LEIDL unter Berücksichtigung der Koordinationsfaktoren 1 und 2. LEIDL und WASCHKE (1970) unterscheiden zwischen Phasen und Stadien. Eine "Phase" enthält sämtliche Abkömmlinge einer Stammspermatogonie, d.h. eine Assoziation von Keimzellschichten, welche aus synchronen Zellpopulationen bestehen, die aus einer Stammspermatogonie hervorgegangen sind. Ein Stadium kann identisch mit einer Phase sein, wenn es die Abkömmlinge nur einer Stammspermatogonie enthält. Meist aber enthält es die nebeneinanderliegenden Abkömmlinge mehrerer gleich- bzw. annähernd gleichgeschalteter Stammspermatogonien und setzt sich daher gleichfalls aus Assoziationen von Keimzellschichten zusammen, die synchrone oder annähernd synchrone Zellpopulationen enthalten. Nach LEIDL und WASCHKE (1970) werden die Stammspermatogonien eines Stadiums durch den sogenannten "Koordinationsfaktor 1" gesteuert. Für die kontinuierliche Aufeinanderfolge der Segmente bzw. Stadien in der Welle der Ratte und anderer Säugetiere soll der sogenannte "Koordinationsfaktor 2" verantwortlich sein, der im menschlichen Samenkanälchen fehlt.



Abb. 50

Säugetier (Rind)



Mensch



Abb. 51

Abb. 52

Oben: Abschnitt eines Samenkanälchens des Rindes mit den Stadien 4, 5, 6 und 7.
Unten: Könnte man das Samenkanälchen an der Seite aufschneiden und aufrollen, so erhielte man aneinandergereihte Streifen, die den einzelnen Stadien entsprechen. Übernommen von Leidl aus Hilscher (1974).

Abb. 53

Oben: Abschnitt eines Samenkanälchens des Menschen.
Unten: Könnte man das Samenkanälchen an der Seite aufschneiden und aufrollen, so erhielte man Streifen, die aus verschiedenen Flecken - ohne jede ersichtliche Ordnung - zusammengesetzt sind. Übernommen von Leidl aus Hilscher (1974).

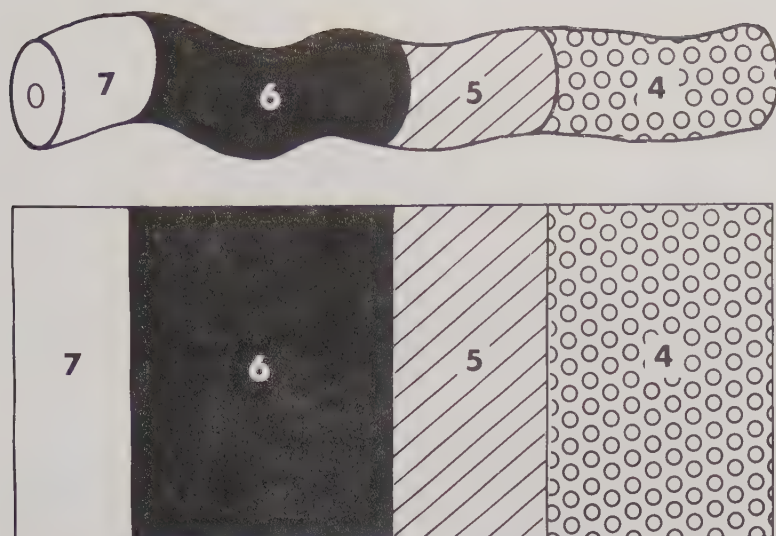


Abb. 52

Mensch

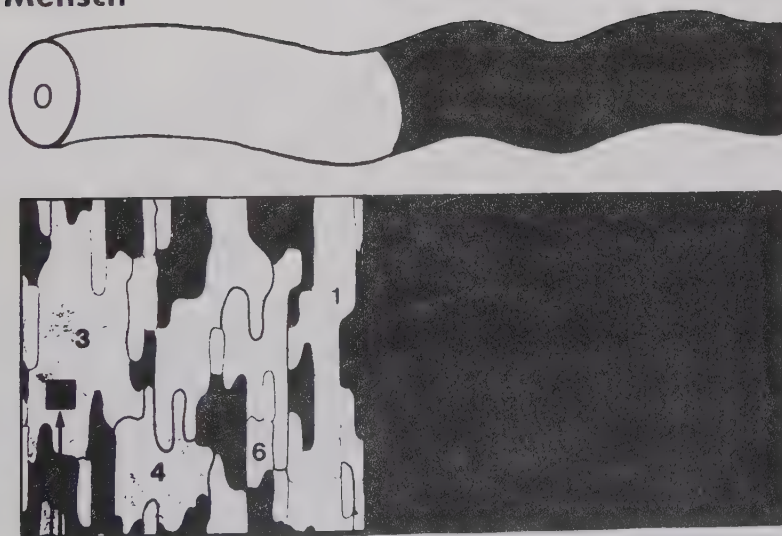


Abb. 53

LITERATURVERZEICHNIS

- Baker, G.T.: Gametogenesis. Acta endocr. (Kbh.) 71
Suppl. 166, 13-41 (1972).
- Beaumont, H.M. and A.M. Mandl: A quantitative and
cytological study of oogonia and oocytes in the foetal
and neonatal rat. Proc. Roy. Soc. B 155, 557-579
(1962).
- Beaumont, H.M. and A.M. Mandl: A quantitative study of
primordial germ cells in the male rat. J. Embryol. exp.
Morph. 11, 715-740 (1963).
- Bounoure, L.: Une preuve expérimentale du rôle du déter-
minant germinal chez la grenouille rousse. C.R.Acad.Sci.
(Paris), 201 (1935), 1223-1225.
- Bounoure, L.: Les suites de l'irradiation du déterminant
germinal, chez la grenouille rousse, par les rayons ultra-
violets: résultats histologiques. C.R.Soc.Biol. (Paris),
125 (1937), 898-900.
- Boveri, T.: Die Entwicklung von Ascaris megalocephala mit
besonderer Rücksicht auf die Kernverhältnisse. Fest-
schrift. - Jena: F.C. von Kuppfer 1899.
- Brachet, J.: Introduction to Molecular Embryology. The
English Universities Press Ltd., London, Springer-
Verlag New York, Heidelberg, Berlin. Heidelberg
Science Library Vol. 19 (1974).
- Brandesky, G. und H. Regele: Histologische Untersuchun-
gen beim Leistenhoden, Mschr. Kinderheilk. 121,
611-613 (1973).
- Bustos-Obregon, E.: Ultrastructure and function of the lamina
propria of mammalian seminiferous tubulus. andrologia 8,
179-185 (1976).
- Bustos-Obregon, E., M. Courot, J.E. Flechon, M.T. Hochereau
-de Reviers and A.F. Holstein: Morphological appraisal of
gametogenesis. Spermatogenetic process in Mammals with
particular reference to Man. andrologia 7, 141-163 (1975).

- Callan, H.G.: The Organization of Genetic Units in Chromosomes. *J. Cell Sci.*, 2, 1 (1967).
- Crick, F.: General Model for the Chromosomes of Higher Organisms. *Nature*, 234, 25 (1971).
- Clermont, Y.: Quantitative analysis of spermatogenesis of the rat: a revised model for the renewal of spermatogonia. *Am. J. Anat.* 111, 111-129 (1962).
- Clermont, Y.: The cycle of the seminiferous epithelium in man. *Am. J. Anat.* 112, 35-51 (1963).
- Clermont, Y.: Renewal of spermatogonia in man. *Am. J. Anat.* 118, 509-524 (1966).
- Clermont, Y.: Cinétique de la spermatogénèse chez les mammifères. *Arch. Anat. Microscop. Morphol. Exptl.* 56, Suppl. to No. 3-4: 7-60 (1967).
- Clermont, Y.: Kinetics of spermatogenesis in mammals: seminiferous epithelium cycle and spermatogonial renewal. *Physiological Reviews* 52, 198-236 (1972).
- Clermont, Y.: and E. Bustos-Obregon: Re-examination of spermatogonial renewal in the rat by means of seminiferous tubules-mounted "in toto". *Am. J. Anat.* 122, 237-247 (1968).
- Courot, M., M.T. Hochereau and R. Ortavant: Spermatogenesis. In: *The Testis I.*, Ed. A.D. Johnson, W.R. Gomes, and N.L. van Demark. - New York, London: Academic Press 1970.
- Davidson, E.H.: Gene activity in early development. Third Printing. - New York, London: Academic Press (1970).
- Dorten, R. und Peschel, Ch.: Vergleichende Untersuchungen über den Mitose-Index und den Degenerations-Index der fetalen weiblichen und männlichen Geschlechtszellen der Ratte zwischen den Tagen 17 p.c. 2 Std. und 17 p.c. 22 Std. Inaug. Diss. Düsseldorf, 1980.
- Dulisch, B., Hilscher, B., Hilscher, W.: Untersuchungen der Kinetik der männlichen Geschlechtszellen des Menschen zwischen der 26. Schwangerschaftswoche und dem 36. Lebensmonat. Vortrag Gemeinschaftstagung der Deutschen Gesellschaft zum Studium der Fertilität und Sterilität, der Österreichischen Gesellschaft zum Studium der Fertilität und Sterilität sowie des Nordisk Fertilitetsklubben, Kiel, 24.-26.5.1979.

- Dym, M. and D.W. Fawcett: The blood-testis barrier in the Rat and the physiological compartmentation of the seminiferous epithelium. *Biology of Reproduction* 3, 308-326 (1970).
- Dym, M. and D.W. Fawcett: Further observations on the numbers of spermatogonia, spermatocytes, and spermatids connected by intercellular bridges in the mammalian testis. *Biology of Reproduction* 4, 195-215 (1971).
- Ebner, V. von: Zur Spermatogenese bei den Säugetieren. *Arch. Mikroskop. Anat. Entwicklungsgesch.* 31, 236-292 (1888).
- Everett, N.B.: Observational and experimental evidences relating to the origin and differentiation of the definitive germ cells in mice. *J. exp.Zool.*, 92 (1943) 49-91.
- Everett, N.B.: The present status of the germ-cell problem in vertebrates. *Biol.Rev.*, 20 (1945), 45-55.
- Falin, L.I.: The development of genital glands and the origin of germ cells in human embryogenesis. *Acta anat. (Basel)*. 72, 195-232 (1969).
- Felix, W.: The development of the urogenital organs. in: *Manual of Human Embryology*. Ed. by F. Keibel and F.P. Mall. Vol. 2 - Philadelphia and London: Lippincott (1912), p. 752-979.
- Franchi, L.L., A.M. Mandl and S. Zuckerman: The development of the ovary and the process of oogenesis. In: *The Ovary*. Ed. by S. Zuckerman, A. M. Mandl and P. Eckstein. Vol. 1 - London: Academic Press (1962), p. 1-88.
- Fuss, A.: Über die Geschlechtszellen des Menschen und der Säugetiere. *Arch.mikr.Anat.*, Abt. II., 81 (1912), 1-23.
- Gall, J.G.: Chromosomal Differentiation in "The Chemical Basis of Development". Edited by W.D. Mc Elroy and B. Glass. Baltimore: The Johns Hopkins Press, 1958, P. 103.
- Geigy, R. Action de l'ultra-violet sur le pole germinal dans l'oeuf de *Drosophila melanogaster* (castration et mutabilité). *Rev.suisse Zool.*, 38 (1931), 187.
- Gottschewski, G.H.M. und W. Zimmermann: Die Embryonalentwicklung des Hauskaninchens; Normogenese und Teratogenese. - Hannover: Verlag M. & H. Schaper (1973).

- Hadziselimovic, F.: Cryptorchidism. Ultrastructure of normal and cryptorchid testis development. *Advances in Anatomy, Embryology and Cell Biology* 53 (1977).
- Hecker, W.Ch., H.A. Hienz und W. Mengel: Frühbehandlung des Maldescensus testis. *Dtsch. med. Wschr.* 97, 1325-1329 (1972).
- Hedinger, Chr.: Über den Zeitpunkt frühest erkennbarer Hodenveränderungen beim Kryptorchismus des Kleinkindes. *Verh. Dtsch. Ges. Path.* 55, 172-175 (1971).
- Hegner, R.W.: Experiments with chrysomelid beetles. III. The effects of killing parts of the eggs of *Leptinotarsa decemlineata*. *Biol.Bull.*, 20 (1911), 237.
- Hegner, R.W.: The germ cell cycle in animals. - New York: MacMillan Co. (1914).
- Hilscher, B. and W. Hilscher: Kinetics of Gametogenesis. II. Comparative autoradiographic studies of oogonia and multiplying prospermatogonia of the Wistar Rat. *Cell. Tiss. Res.* 190, 61-68 (1978).
- Hilscher, B., W. Hilscher und W. Maurer: Autoradiographische Untersuchungen über den Modus der Proliferation und Regeneration des Samenepithels der Wistarratte. *Z. Zellforsch.* 94, 593-604 (1969).
- Hilscher, B., W. Hilscher, G. Delbrück und B. Lerouge-Bénard: Autoradiographische Bestimmung der S-Phasen-Dauer der Gonocyten bei der Wistarratte durch Einfach- und Doppelmarkierung. *Zschr. Zellforsch.* 125, 229-251 (1972).
- Hilscher, B., W. Hilscher, B. Bülthoff-Ohnolz, U. Krämer, A. Birke, H. Pelzer and G. Gauss: Kinetics of Gametogenesis I. Comparative histological and autoradiographic studies of oocytes and transitional prospermatogonia during oogenesis and prespermatogenesis. *Cell Tiss. Res.* 154, 443-470 (1974).
- Hilscher, B., Passia, D., Hofmann, N., Hilscher, W.: Enzymhistochemische Untersuchungen menschlichen Testisgewebes fertilitätsgestörter Patienten. Vortrag Gemeinschafts-Tagung Deutsche Gesellschaft zum Studium der Fertilität und Sterilität, Österreichische Gesellschaft zum Studium der Fertilität und Sterilität, Nordisk Fertilitetsklubber, Kiel, 24.-26. 5. 1979.
- Hilscher, W.: Kinetik der Präspmatogenese und Spermatogenese. *Verh. Anat. Ges.* 68, 39-62 (1974).

- Hilscher, W.: Zur Spermatogenese des Menschen. Therapiewoche 30, 214-236 (1980).
- Hilscher, W. and B. Hilscher: Kinetics of the male gametogenesis. andrologia 8, 105-116 (1976).
- Hilscher, W. und Schulze, C.: Kinetik und Morphologie der perinatalen Geschlechtszellen bei der Ratte unter besonderer Berücksichtigung der T₁-Prospermatogonien. Verh. Anat. Ges. 72, S. 537-538 (1978).
- Hilscher, W., Hilscher, B., Gauss, G.: Histologische und autoradiographische Untersuchungen zur Kinetik der Oogonien und Androgonien. Tagung über Physiologie und Pathologie der Fortpflanzung der Haustiere, München, 22. und 23.2.1974.
- Hilscher, W., Hilscher, B., Gauss, G., Lippers, P., Bülthoff, B.: Untersuchungen zur Kinetik der Gonocyten und Stützzellen der Wistarratte unter normalen und pathologischen Bedingungen. Andrologie 4, 311-325 (1972).
- Hilscher, W., Brandenbusch, I., Hilscher, B., Grover, R., Passia, D.: Autoradiographische und enzymhistochemische Untersuchungen der Oogonien und M-Prospermatogonien der Ratte. 74. Versammlung der Anatomischen Gesellschaft, Regensburg, 26.-30.3.1979.
- Hochereau, M.T.: Synthèse de l'ADN au cours des multiplications et du renouvellement des spermatogonies chez le taureau. Arch. Anat. Microscop. Morphol. Exptl. 56, Suppl. 3-4, 85-96 (1967).
- Holstein, A.F.: Ultrastructural observations on the differentiation of spermatids in Man. andrologia 8, 157-165 (1976).
- Holstein, A.F. and H. Wartenberg: On the cytomorphology of human spermatogenesis. In: Fortschritte der Andrologie 1, Morphological aspects of andrology, 8-12. Berlin: Grosse (1970).
- Hösli, P.O.: Zum Kryptorchismus: Welches ist der optimale Zeitpunkt der Behandlung? Schweiz. med. Wschr. 101, 1090-1096 (1971).
- Houillon, CH.: Sexualität. Lehrbuch für Biologen und Mediziner - Braunschweig: Vieweg (1969).
- Huckins, C.: Behaviour of stem cell spermatogonia in the adult rat irradiated testis. Biology of reproduction 19, 747-760 (1978).
- Jinks, J.L.: Extrachromosomale Vererbung. Aus dem Englischen übersetzt von H. und F. Schwanitz. - Stuttgart: Fischer 1967. = Grundlagen der modernen Genetik, Bd. 2.

- Leblond, C.P. and Y. Clermont: Spermiogenesis in rat, mouse, hamster and guinea-pig as revealed by the periodic acid-fuchsin sulfurous acid technique. *Am. J. Anat.* 90, 167-215 (1952).
- Leblond, C.P., and Y. Clermont: Definition of the stages of the cycle of the seminiferous epithelium in the rat. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 55, 548-573 (1952).
- Leidl, W. and B. Waschke: Comparative aspects of the kinetics of the spermiogenesis. In: *Fortschritte der Andrologie* 1, Morphological aspects of andrology, 21-24. Berlin: Grosse (1970).
- Mc Kay, D.G., Hertig, A.T., Adams, E.C., Danziger, S.: Histochemical observations on the germ cells of human embryos. *Anat. Rec.* 117, 201-219 (1953).
- Mc Kay, D.G., Adams, E.C., Hertig, A.T., Danziger, S.: Histochemical horizons in human embryos. I. Five millimeter embryo - Streeter Horizon XIII. *Anat. Rec.* 122, 125-151 (1955).
- Mintz, B.: Germ cell origin and history in the mouse: genetic and histochemical evidence (Abstr.) nach Ref. in *Anat. Rec.* 127 (1957) (2).
- Mintz, B.: Continuity of the female germ cell line from embryo to adult. *Arch. Anat. micr. Morph. exp.* 48 (1959), 155-172.
- Mintz, B.: Formation and early development of germ cells. *Symp. Germ Cells and Development, Inst. int. d'Embryol. Fond A. Baselli* (1960).
- Mintz, B.: Synthetic processes and early development in the mammalian egg. *J. exp. Zool.* 157, 85-100 (1964).
- Mintz, B., and E.S. Russel: Gene-induced embryological modifications of primordial germ cells in the mouse. *J. exp. Zool.* 134 (1957), 207-237.
- Möller, R., A.F. Holstein und G. Orlandini: Über das Lymphgefäßsystem des menschlichen Hodens. 73. Versammlung der Anatomischen Gesellschaft in Innsbruck, 12.-15.9.1978. Vortrag.

- Monesi, V.: Autoradiographic study of DNA synthesis and the cell cycle in spermatogonia and spermatocytes of mouse testis using tritiated thymidine. J. Cell Biol. 14, 1-18 (1962).
- Neubacher, U.: Über die Cluster-Größe der menschlichen Apale Spermatogonien. Inaug. Diss. Düsseldorf (1979).
- Neumann, F.: Hormonale Regulation der Sexualdifferenzierung bei Säugetieren. In: Vorlesungsreihe Schering, Heft 3, Berlin/Bergkamen: Pharma-Forschung der Schering AG (1977).
- Nussbaum, M.: Zur Differenzierung des Geschlechts im Tierreich. Arch. mikr. Anat. 18, 1-120 (1880).
- ✓ Ozdzeński, W.: Observations on the origin of primordial germ cells in the mouse. Zool. Pol. 17, 65-78 (1967).
- ✓ Ozdzeński, W.: Fate of primordial germ cells in the transplanted hind gut of mouse embryos. J. Embryol. Exp. Morphol. 22, 505-510 (1969).
- Passia, D., J. Hahner, W. Hilscher und B. Hilscher: Enzym-histochemische Untersuchungen an dem inter- und peritubulären Leydigzell-System der Ratte. 73. Versammlung der Anatomischen Gesellschaft in Innsbruck, 12.-15.9.1978. Vortrag. Verh. Anat. Ges. 73 (im Druck).
- Perey, B., Y. Clermont and C.P. Leblond: The wave of the seminiferous epithelium in the rat. Am. J. Anat. 108, 47-77 (1961).
- Politzer, G.: Über einen menschlichen Embryo mit 18 Ursegmentpaaren. Über Zahl, Lage und Beschaffenheit der "Urkeimzellen" eines menschlichen Embryos mit 26-27 Ursegmentpaaren. Z.Anat.Entwickl.-Gesch., 87 (1928), 766-780.
- Politzer, G.: Über einen menschlichen Embryo mit sieben Urwirbelpaaren. Z.Anat.Entwickl.-Gesch., 93 (1930), 386-428.
- Politzer, G.: Die Keimbahn des Menschen. Z.Anat.Entwickl.-Gesch., 100 (1933), 331-361.

- Rauh, W.: Ursprung der männlichen Keimzellen und die chromatischen Vorgänge bis zur Entwicklung der Spermatoocyten (Beobachtet an der Ratte - *Musc. decum. alb.*) *Z.ges.Anat.I.Z.Anat.Entw.Gesch.* 76, 178-192 (1925).
- Rauh, W.: Ursprung der weiblichen Keimzellen und die chromatischen Vorgänge bis zur Entwicklung des Synapsisstadiums. *Z.ges.Anat.I.Z.Anat.Entw.Gesch.* 78, 637-668, (1926).
- Rauh, W.: Das Chondriom in den ersten Keimzellen der Ratte. Eine Keimbahnuntersuchung. *Z.ges.Anat.I.Z.Anat.Entw.Gesch.* 89, 271-309 (1929).
- Regaud, C.: Direction helicoidale du mouvement spermatogénétique dans les tubes séminifères du rat. *C.R. Soc. Biol.* 52, 1042-1044 (1900).
- Regaud, C.: Etudes sur la structure des tubes séminifères et sur la spermatogenèse chez les mammifères. *Arch.Anat.Microscop.* 4, 101-156; 231-380 (1901).
- Regaud, C.: Etudes sur la structure des tubes séminifères et sur la spermatogenèse chez les mammifères. *Arch. Anat. Microscop.* 11, 291-431 (1909).
- Roosen-Runge, E.C.: Quantitative studies on spermatogenesis in the albino rats. II. The duration of spermatogenesis and some effects of colchicine. *Am. J. Anat.* 88, 163-176 (1951).
- Roosen-Runge, E.C.: Kinetics of spermatogenesis in mammals. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 55, 574-584 (1952).
- Roosen-Runge, E.C.: Untersuchungen über die Degeneration samenbildender Zellen in der normalen Spermatogenese der Ratte. *Zschr. Zellforsch.* 41, 221-235 (1955).
- Roosen-Runge, E.C.: The process of spermatogenesis in mammals. *Biol. Rev.* 37, 343-377 (1962).
- Roosen-Runge, E.C., and L.O. Giesel: Quantitative studies on spermatogenesis in the albino rats. *Am. J. Anat.* 87, 1-30 (1950).
- Rowley, M.J., J.D. Berlin and C.G. Heller: The ultrastructure of four types of human spermatogonia. *Z. Zellforsch.* 112, 139-157 (1971).

- Schulze, W.: Licht- und elektronenmikroskopische Studien an den A-Spermatogonien von Männern mit intakter Spermatogenese und bei Patienten nach Behandlung mit Antiandrogenen. *andrologia* 10, 307-320 (1978).
- Schwarzacher, H.G.: Chromosomes in mitosis and interphase Handbuch der mikroskopischen Anatomie des Menschen 1, Die lebendige Masse 3. Berlin, Heidelberg, New York: Springer (1976).
- Seguchi, H. und F. Hadziselimovic: Ultramikroskopische Untersuchungen am Tubulus seminiferus bei Kindern von der Geburt bis zur Pubertät. *Verh. Anat. Ges.* 68, 133-148 (1974).
- Smith, L.D.: The role of a "Germinal Plasma" in the formation of primordial germ cells in *Rana pipiens*. *Develop.Biol.*, 14 (1966), 330-347.
- Stark, D.: Embryologie. Ein Lehrbuch auf allgemein biologischer Grundlage, 3., neubearb. u. erw. Aufl. - Stuttgart: Thieme 1975.
- Stephan, M., B. Hilscher, U. Schmitz, B. Dulisch, W. Hilscher und L. Weißbach: Vergleichende histologische Untersuchungen an orthotopen und dystopen menschlichen Testes. Veterinär-Humanmedizinische Tagung in Gießen, 17.-18.2.1978. Vortrag.
- Stevens, N.M.: The effect of ultra-violet light upon the developing eggs of *Ascaris megalocephala*. *Arch.Entwickl.-Mech.Org.*, 27 (1909), 622-639.
- Straaten van, H.W.M.: Two types of Leydig cells in the testis of the pig. Vierter Europäischer Anatomenkongress vom 30.8.-2.9.1977 in Basel, Schweiz. Vortrag.
- Swift, Ch. H.: Origin and early history of the primordial germ-cells in the chick. *Amer.J.Anat.*, 15 (1914), 483-516.
- Wachtel, S.S., G.C. Koo, E.A. Boyse: Evolutionary conservation of H-Y ("male") antigen. *Nature (London)* 254, 270-272 (1975).
- Wachtel, S.S., S. Ohno, G.C. Koo, E.A. Boyse: Possible role for H-Y antigen in the primary determination of sex. *Nature (London)* 257, 235-236 (1975).

- Wartenberg, H. Spermatogenese-Oogenese: Ein cyto-morphologischer Vergleich.
Verh. Anat. Ges., 68 (1974), 63-92.
- Wartenberg, H.: Comparative cytomorphologic aspects of the male germ cells, especially of the "Gonia". andrologia 8, 117-130 (1976).
- Wartenberg, H.: Human testicular development and the role of the mesonephros in the origin of a dual Sertoli cell system. andrologia 10, 1-21 (1978).
- Wartenberg, H., A.F. Holstein und J. Vossmeier: Zur Cytologie der pränatalen Gonaden-Entwicklung beim Menschen. II. Elektronenmikroskopische Untersuchungen über die Cytogenese von Gonocyten und fetalen Spermatogonien im Hoden. Z. Anat. Entwickl.-Gesch. 134, 165-185 (1971).
- Weismann, A.: Die Continuität des Keimplasma's als Grundlage der Vererbung. - Jena: G. Fischer (1885).
- Witschi, E.: Migration of the germ cells of human embryos from the yolk sac to the primitive gonadal folds. Contr. Embryol. 209, 67-80 (1948).
- Wolf, U.: Gonadendifferenzierung und H-Y-Antigen. 73. Versammlung der Anatomischen Gesellschaft in Innsbruck, 12.-15.9.1978. Vortrag. Verh. Anat. Ges. 73 (im Druck).

Lebenslauf

Am 26. Februar 1948 wurde ich in Engen Kreis Konstanz als drittes Kind des Angestellten Karl Roth und seiner Ehefrau Ilse Roth geb. Diez geboren. Ab dem 6. Lebensjahr besuchte ich die Volksschule in Orsingen Krs. Konstanz, anschließend ab 1959 das Gymnasium in Stockach für zwei Jahre und zuletzt das Gymnasium in Radolfzell, wo ich 1967 das Abitur ablegte. Danach wurde ich zur Bundeswehr eingezogen. Nach einem Semester Studium von Geschichte und Germanistik begann ich ab 1969 mit dem Medizinstudium an der Universität Gießen bis zum Physikum 1972. Den klinischen Teil absolvierte ich in Düsseldorf, wo ich 1975 das Staatsexamen ablegte.

Danach arbeitete ich als Medizinalassistent an der chirurgischen Abteilung im Bethesda-Krankenhaus Duisburg während acht Monaten bis zum Sommer 1976, anschließend an der Inneren Abteilung im Evangelischen Krankenhaus Oberhausen, zunächst vier Monate als Medizinalassistent, dann vom 1. Dezember 1976 bis 31. März 1980 als Assistenzarzt. Seit dem 1. April 1980 bin ich am Evangelischen Krankenhaus Mülheim/Ruhr als Assistent an der Röntgenabteilung beschäftigt.

W. Roth

Herrn Prof. Dr. H.-W. Schlipkötter danke ich
für die Überlassung eines Arbeitsplatzes.

Herrn Prof. Dr. W. Hilscher danke ich für
die Überlassung des Themas, die großzügige
Förderung, der er mit bei der Durchführung
und Fertigstellung der Arbeit teilwerden
ließ und seine wertvollen Anregungen und
Ratschläge.

Ebenfalls möchte ich Frau B. Hilscher für
ihre wertvolle Hilfe und große Unterstützung
danken.

